

(9)



Eur päisch s Patentamt
European Patent Office
Office eur péen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

0 391 132
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21)

Anmeldenummer: 90105293.6

(51)

Int. Cl.⁵: **C07D 487/08, C07D 471/04,
C07D 498/04, C07D 487/04,
C07D 401/04, A61K 31/47,
/(C07D487/08,209:00,209:00),
(C07D487/08,243:00,209:00),
(C07D471/04,221:00,209:00),
(C07D498/04,263:00,209:00),
(C07D498/04,265:00,209:00),
(C07D487/04,209:00,209:00)**

(22)

Anmeldetag: 21.03.90

(30)

Priorität: 03.04.89 DE 3910663

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.10.90 Patentblatt 90/41

(84)

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71)

Anmelder: BAYER AG

D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72)

Erfinder: Schriewer, Michael, Dr.
Am Thelen Siefen 1A
D-5068 Odenthal(DE)
Erfinder: Grohe, Klaus, Dr.
Am Wasserturm 10
D-5068 Odenthal(DE)
Erfinder: Krebs, Andreas, Dr.
Am Gartenfeld 70

D-5068 Odenthal(DE)

Erfinder: Petersen, Uwe, Dr.
Auf dem Forst 4

D-5090 Leverkusen 1(DE)

Erfinder: Schenke, Thomas, Dr.
Mühlenstrasse 113

D-5060 Bergisch-Gladbach 2(DE)

Erfinder: Haller, Ingo, Dr.

Dornröschenweg 4

D-5600 Wuppertal 1(DE)

Erfinder: Metzger, Karl Georg, Dr.

Pahlkestrasse 75

D-5600 Wuppertal 1(DE)

Erfinder: Endermann, Rainer, Dr.

In der Birken 152a

D-5600 Wuppertal 1(DE)

Erfinder: Zeller, Hans-Joachim, Dr.

Elsbeckerstrasse 46

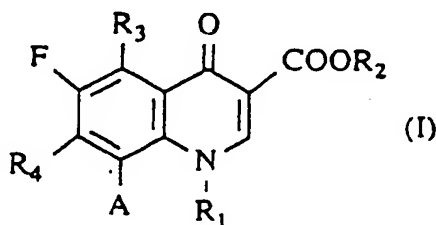
D-5620 Velbert 15(DE)

(54)

5-Alkylchinoloncarbonsäuren.

(57)

Die Erfindung betrifft neue Chinolon- und Naphthyridincarbonsäurederivate der Formel (I)



in welcher R₁, R₂, R₃, R₄ und A die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben und die in 5-

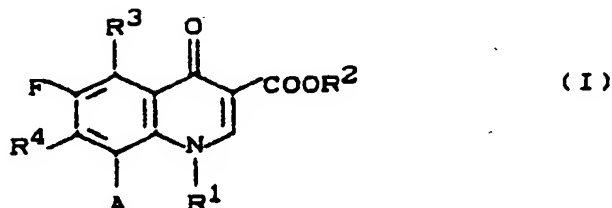
EP 0 391 132 A1

Stellung einen Alkyl bzw. einen substituierten Alkylrest tragen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel und Futterzusatzstoffe.

5-Alkylchinol ncarbonsäuren

Die Erfindung betrifft neue Chinoloncarbonsäurederivate, die in 5-Stellung einen Alkyl bzw. einen substituierten Alkylrest tragen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese enthaltende antibakterielle Mittel und Futterzusatzstoffe.

Es wurde gefunden, daß Chinolonsäure-Derivate der Formel (I)



15 in welcher

R¹ für gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, C₁-C₃-Alkoxy oder C₁-C₃-Alkylthio substituiertes gerad kettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, für gegebenenfalls durch Halogen oder C₁-C₃-Alkyl substituiertes C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkenyl, ferner für C₁-C₃-Alkoxy, Amino, Monoalkylamino mit 1-3 C-Atomen, Dialkylamino mit 2-6 C-Atomen oder für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Phenyl steht,

20 R² für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht

R³ C₁-C₄-Alkyl bedeutet,

R⁴ für einen im Ringsystem gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methyl substituierten Rest der Formel

25

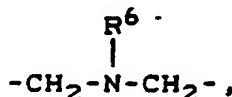


in welcher

30 E für R⁵-N, O, S,

G für -(CH₂)ⱼ-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-S-,

35



ⱼ für 1, 2 oder 3,

R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 4

40 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch Nitro oder Amino substituiertes Benzyl, Oxoalkyl mit 2 bis 4

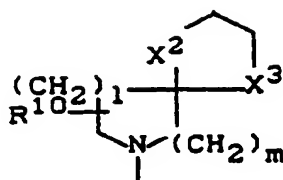
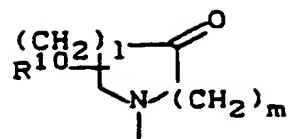
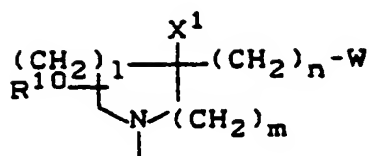
Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl,

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁴ ferner für einen Rest der Formel

45

50



steht worin.

l für 0, 1 oder 2.

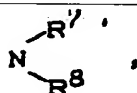
m für 1 oder 2 steht, wobei l + m gemeinsam 1, 2 oder 3 sein können,

n für 1 oder 2,

W für

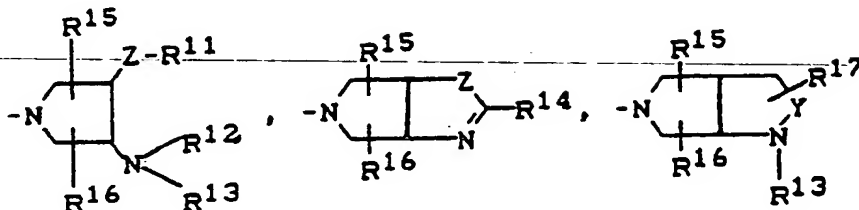


OR⁹, SR⁹, Halogen oder Wasserstoff,
X¹ für

OR⁹, SR⁹, Halogen, CN, CONH₂, COOH, oder C₁-C₄-alkyl,X² und X³ gleich oder verschieden sein können und für Sauerstoff oder N-CH₃ stehen,R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Allyl oder Propargyl undR⁸ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,

wobei

R⁷ + R⁸ auch gemeinsam die Gruppen -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂- oder -(CH₂)_k-, in welcher k für 3, 4, oder 5
stehen kann, bedeutet und

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Acyl,R¹⁰ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,R⁴ ebenfalls einen Rest der Struktur

bedeutet, worin

R¹¹ für H, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₂-Acyl

R¹² für H, C₁-C₃-Alkyl, OH, OCH₃, wobei R¹¹ und R¹² gemeinsam auch eine gegebenenfalls durch Methyl
ein- oder zweifach substituierte C₁-C₂-Alkylenbrücke bedeuten kann.

R¹³ für H, C₁-C₃-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Acyl oder (5-Methyl-2-oxo-
1,3-dioxol-4-yl)-methyl.

R¹⁴ für H oder C₁-C₄-Alkyl,

R¹⁵ für H oder CH₃ oder Phenyl,

R¹⁶ für H oder CH₃ oder Phenyl,

R¹⁷ für H oder CH₃,

5 Y für O, CH₂, CH₂CH₂ oder CH₂-O stehen kann, wobei die Verknüpfung der CH₂-O-Gruppe zum Stickstoff sowohl über O als auch über CH₂ erfolgen kann,

Z für O oder S stehen kann,

A für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Cyano oder Nitro steht oder auch gemeinsam mit R¹ eine Brücke der Struktur

10 $-\text{O}-\text{CH}_2-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$
mit R- bzw. S-Konfiguration bilden kann

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze sowie die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren eine hohe antibakterielle Wirkung insbesondere im gram-positiven Bereich aufweisen.

15 Sie eignen sich daher als Wirkstoffe für die Human- und Veterinärmedizin, wobei zur Veterinärmedizin auch die Behandlung von Fischen zur Therapie oder Vorbeugung bakterieller Infektionen zu zählen ist.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), in denen

R¹ für Ethyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Vinyl, t-Butyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Fluorethyl, Amino, Methylamino, Phenyl, 4-Fluorphenyl oder 2,4-Difluorphenyl,

20 R² für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl,

R³ für C₁-C₃-Alkyl steht

R⁴ für einen im Ringsystem gegebenenfalls durch Methyl substituierten Rest der Formel



in welcher

30 E für R⁵-N, O,

G für $-(\text{CH}_2)_j$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

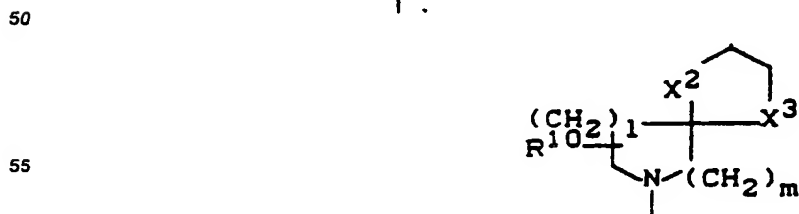
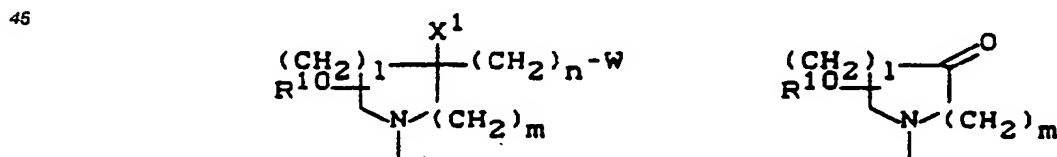


j für 1, 2 oder 3,

40 R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch Nitro oder Amino substituiertes Benzyl oder Oxoalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁴ ferner für einen Rest der Formel



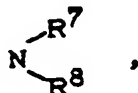
steht, worin

l für 0, 1 oder 2,

m für 1 oder 2 steht, wobei l + m gemeinsam 1, 2 oder 3 sein können,

n für 1 oder 2,

5 W für



10

OR⁹ oder Wasserstoff,

X' für



15

OR⁹ Fluor, Chlor oder C₁-C₂-Alkyl steht,

20 X² und X³ gleich oder verschieden sein können und für Sauerstoff, Schwefel oder N-CH₃ stehen,

R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl oder Acetyl,

R⁸ für Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl steht,

wobei

R⁷ + R⁸ auch gemeinsam die Gruppen -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂- oder -(CH₂)_k-, in welcher k für 3, 4, oder 5

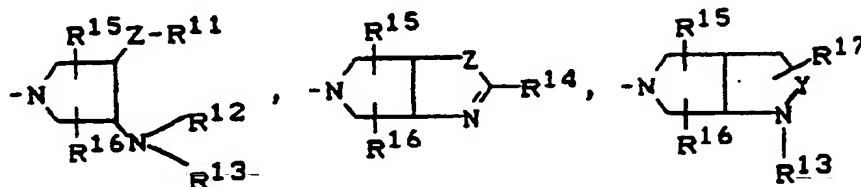
25 stehen kann, bedeutet,

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl oder Acetyl,

R¹⁰ für Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl steht,

R⁴ ebenfalls einen Rest der Struktur

30



35

bedeutet, worin

R¹¹ für H, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₂-Acyl

40 R¹² für H, C₁-C₃-Alkyl, OH, OCH₃-, wobei R¹¹ und R¹² gemeinsam auch eine gegebenenfalls durch Methyl ein- oder zweifach substituierte C₁-C₂-Alkylbrücke bedeuten kann,

R¹³ für H, C₁-C₃-Alkyl, Phenyl, Benzyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₂-Acyl oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl,

R¹⁴ für H oder C₁-C₂-Alkyl,

45 R¹⁵ für H oder CH₃,

R¹⁶ für H oder CH₃,

R¹⁷ für H oder CH₃,

Y für O, CH₂, CH₂CH₂ oder CH₂-O stehen kann, wobei die Verknüpfung der CH₂-O-Gruppe zum Stickstoff sowohl über O als auch über CH₂ erfolgen kann,

50 Z für O stehen kann,

A für H, Fluor, Chlor, Methyl, Cyano oder Nitro steht oder auch gemeinsam mit R¹ eine Brücke der Struktur -O-CH₂-CH-CH₃

mit R- bzw. S-Konfiguration bilden kann.

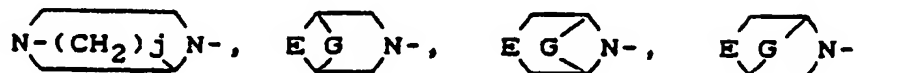
Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), in denen

55 R¹ für Ethyl, Vinyl, t-Butyl, Cyclopropyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Fluorethyl, Methylamino, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl,

R² für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen,

R³ für C₁-C₃-Alkyl steht

R⁴ für einen im Ringsystem gegebenenfalls durch Methyl substituierten Rest der Formel



in welcher

E für R⁵-N,

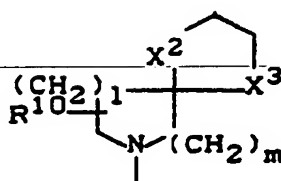
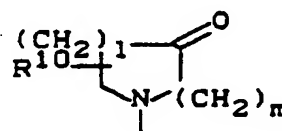
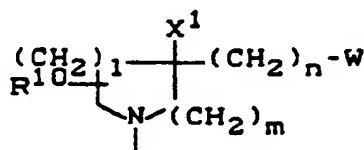
G für -(CH₂)_r,

j für 1 oder 2,

R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch Nitro oder Amino substituiertes Benzyl oder Oxoalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁴ ferner für einen Rest der Formel



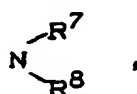
steht, worin

l für 0, 1 oder 2,

m für 1 oder 2 steht, wobei l + m gemeinsam 1, 2 oder 3 sein können,

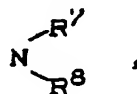
n für 1,

W für



OR⁹ oder Wasserstoff,

X¹ für



OR⁹, Chlor oder Methyl steht,

X² und X³ gleich oder verschieden sein können und für Sauerstoff oder N-CH₃ stehen,

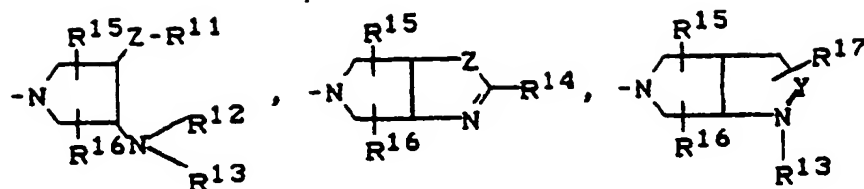
R⁷ für Wasserstoff oder Methyl,

R⁸ für Wasserstoff oder Methyl und

R⁹ für Wasserstoff oder Methyl,

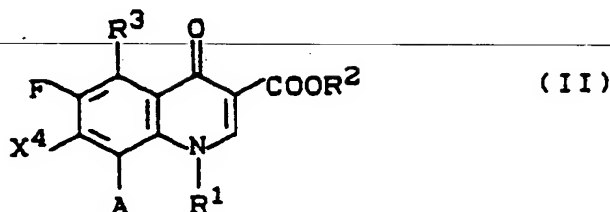
R¹⁰ für Wasserstoff oder Methyl steht

R⁴ außerdem einen Rest der Struktur

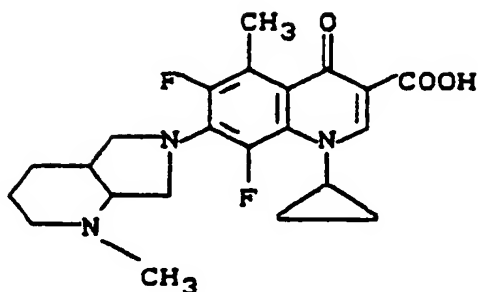
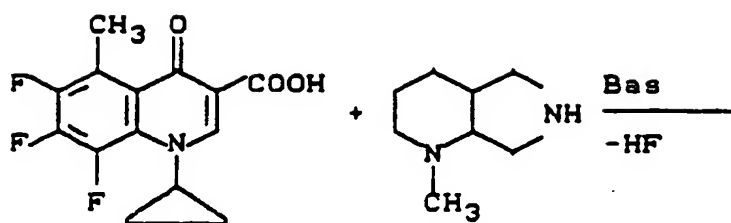


bedeutet, worin

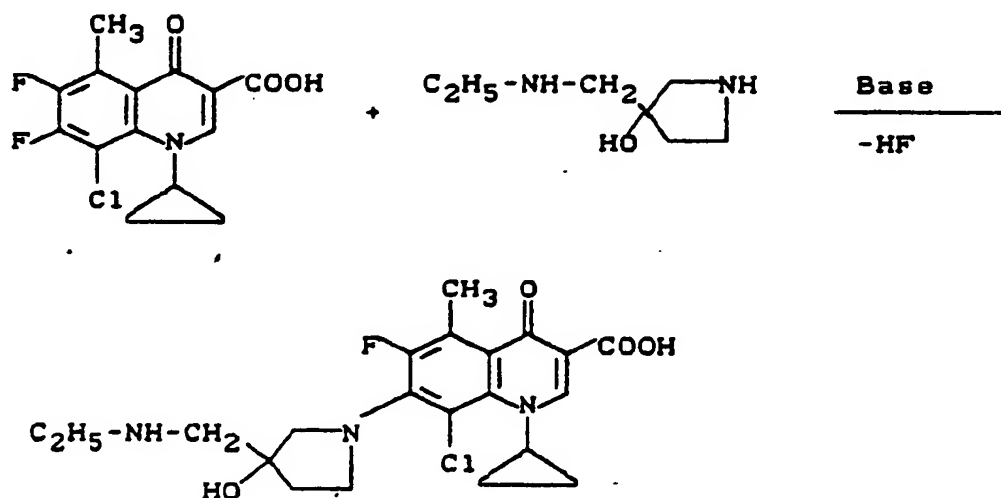
- 10 R¹¹ für H, C₁-C₂-Alkyl, Acetyl,
 R¹² für H, C₁-C₂-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² gemeinsam auch eine gegebenenfalls durch Methyl substituierte
 C₁-C₂-Alkylenbrücke bedeuten kann,
 R¹³ für H, C₁-C₂-Alkyl, Hydroxyethyl, Benzyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₂-Acyl,
 R¹⁴ für H oder CH₃,
 15 R¹⁵ für H oder CH₃,
 R¹⁶ für H oder CH₃,
 R¹⁷ für H oder CH₃,
 Y für O, CH₂, CH₂CH₂ oder CH₂-O stehen kann, wobei die Verknüpfung der CH₂-O-Gruppen zum Stickstoff
 sowohl über O als auch über CH₂ erfolgen kann,
 20 Z für O stehen kann,
 A für H, Fluor oder Chlor steht, oder auch gemeinsam mit R¹ eine Brücke der Struktur -O-CH₂- $\dot{\text{C}}\text{H}$ -CH₃
 mit R- bzw. S-Konfiguration bilden kann.
 Weiterhin wurde gefunden, daß man die Verbindungen der Formel (I) erhält, wenn man Verbindungen
 der Formel (II)



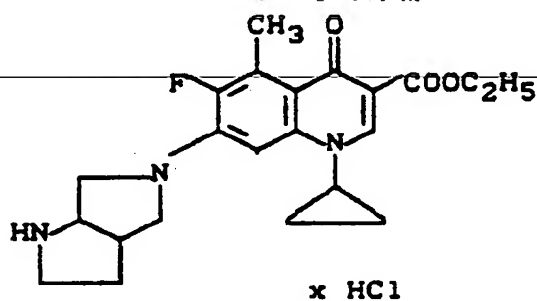
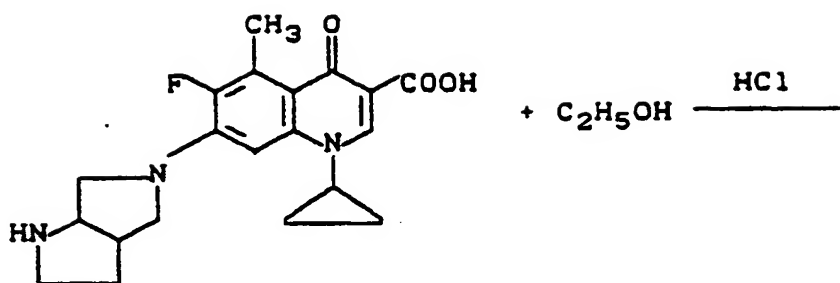
- 35 in welcher
 R¹, R², R³ und A die oben angegebene Bedeutung haben und
 X⁴ für Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor steht mit Verbindungen der Formel (III)
 R⁴-H (III)
 in welcher
 40 R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat,
 gegebenenfalls in Gegenwart von Säurefängern umgesetzt und gegebenenfalls in R⁴ enthaltene Schutzgrup-
 pen abspaltet.
 Verwendet man beispielsweise 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-5-methyl 4-oxo-3-chinolincarbon-
 säure und 1-Methyl-octahydropyrrolo[3,4-b]pyridin als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsverlauf durch
 45 folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



25 Verwendet man beispielsweise 8-Chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure und 3-Ethylaminomethyl-3-hydroxy-pyrrolidin als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



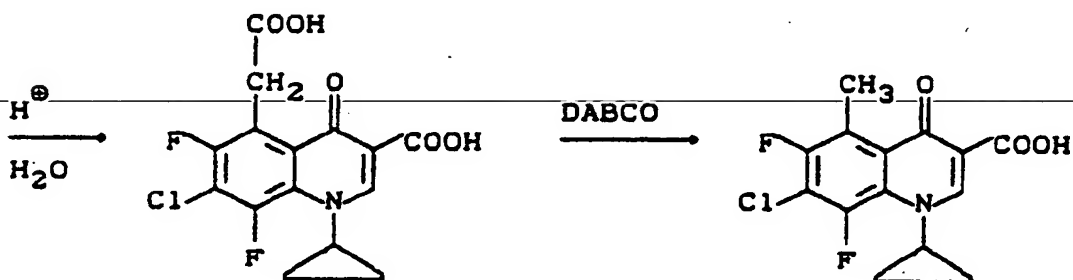
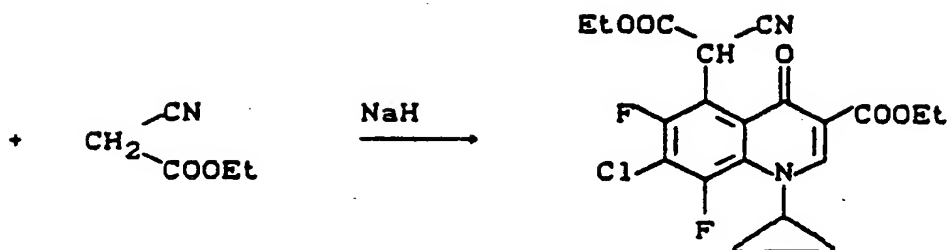
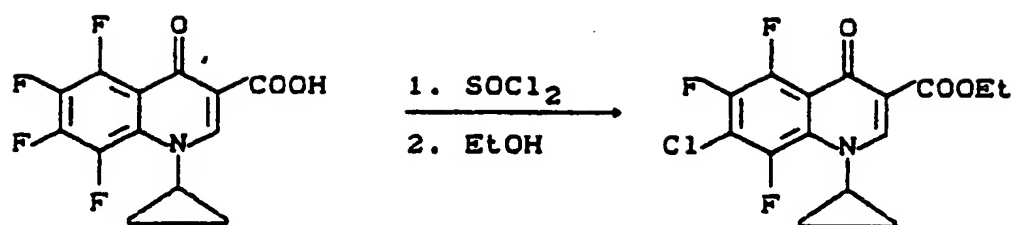
50 Verwendet man beispielsweise 1-Cyclopropyl-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure und Ethanol/Chlorwasserstoff als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsverlauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



25 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel II sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Als Beispiele seien genannt:

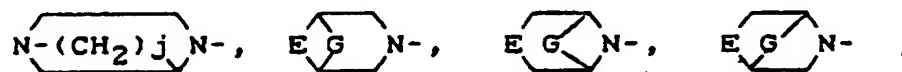
- 30 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 8-Chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 1-Cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-5,8-dimethyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 1-Ethyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 1-Cyclopropyl-6,7,8-trifluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäureethylester,
 8-Chlor-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäureethylester,
 6,7-Difluor-1-(4-fluor-phenyl)-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure,
 6,7-Difluor-1-(2,4-difluor-phenyl)-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.

35 Die 7-Chlor-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure ist nicht bekannt. Sie kann nach folgendem Schema dargestellt werden.



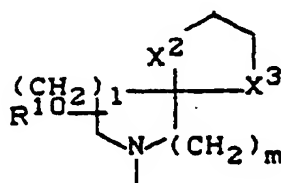
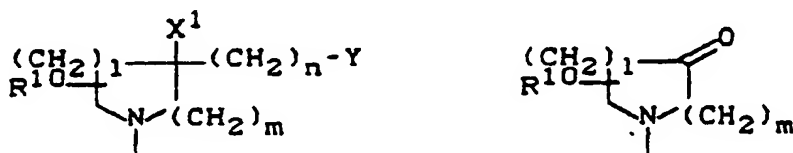
DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan

Die Verbindungen der Formel III mit den Strukturen



sind bekannt (EP-PS 230 274).

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel III mit den Strukturen

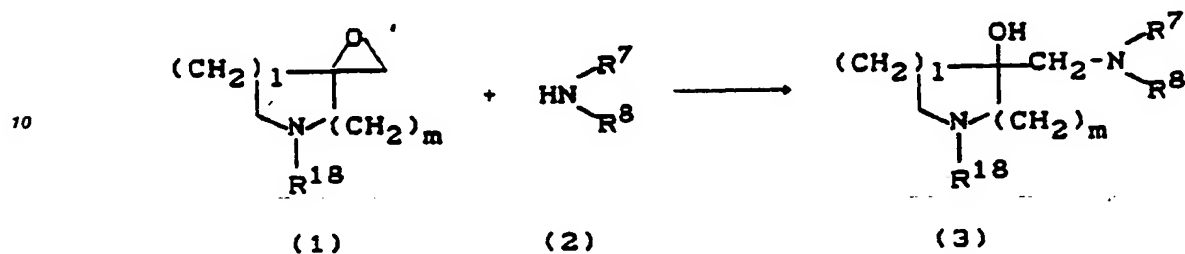


sind zum teil neu.

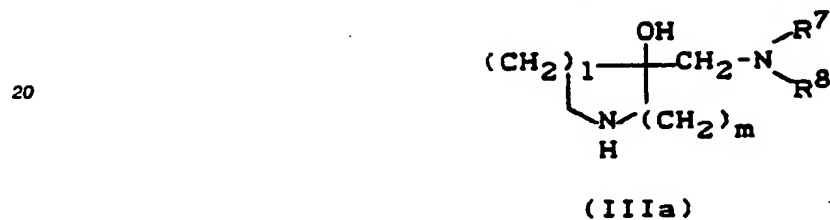
Ihr Herstellung kann nach verschied nen Verfahren erfolgen:

1. Durch Umsetzung der am Stickstoff geschützten Spiro-oxirane (1) [J. Med. Chem. 30, 222 (1987); US-P 4 508 724; EP-PS 189 370] mit Aminen (2) erfolgt Ringöffnung zu den Hydroxyaminen (3).

5 Abspaltung der Schutzgruppe liefert Ausgangsverbindungen der Formel (IIIa):



15 $\text{R}^{18} = \text{COO-Alkyl}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$



2. Die Cyclisierung des Bernsteinsäureesters (4) [Tetrahedron Letters 46, 4561 (1973)] mit Benzylamin liefert den 1-Benzyl-3-hydroxy-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäurealkylester (5), der nach Umsetzung mit einem Amin (2) zum Amid (6) reagiert. Nachfolgende Reduktion mit LiAlH_4 und hydrogenolytische

30 Abspaltung der Benzylgruppe liefert Ausgangsverbindungen der Formel (IIIb):

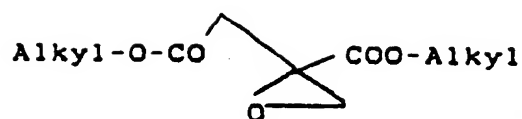
35

40

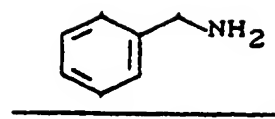
45

50

55

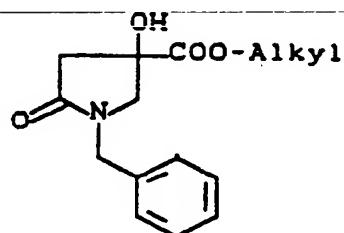


(4)



5

10

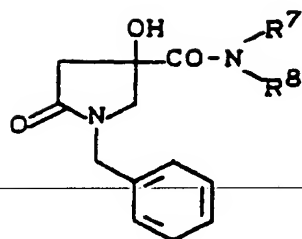


(5)

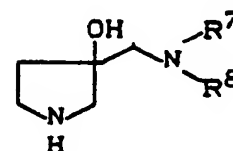
+ (2)

15

20



(6)



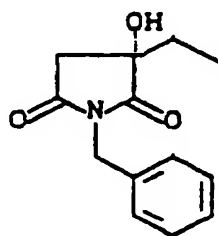
(IIIb)

25

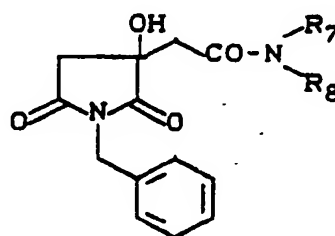
30

3. Umsetzung der (1-Benzyl-3-hydroxy-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-yl)-essigsäure (7) [Gazz. Chim. Ital. 24, 226 (1894)] zum Amid (8) und nachfolgende Reduktion mit LiAlH₄ und Abspaltung der Benzylgruppe liefert Ausgangsverbindungen der Formel (IIIc):

35



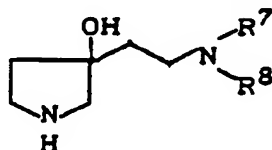
(7')



(8)

40

45



(IIIc)

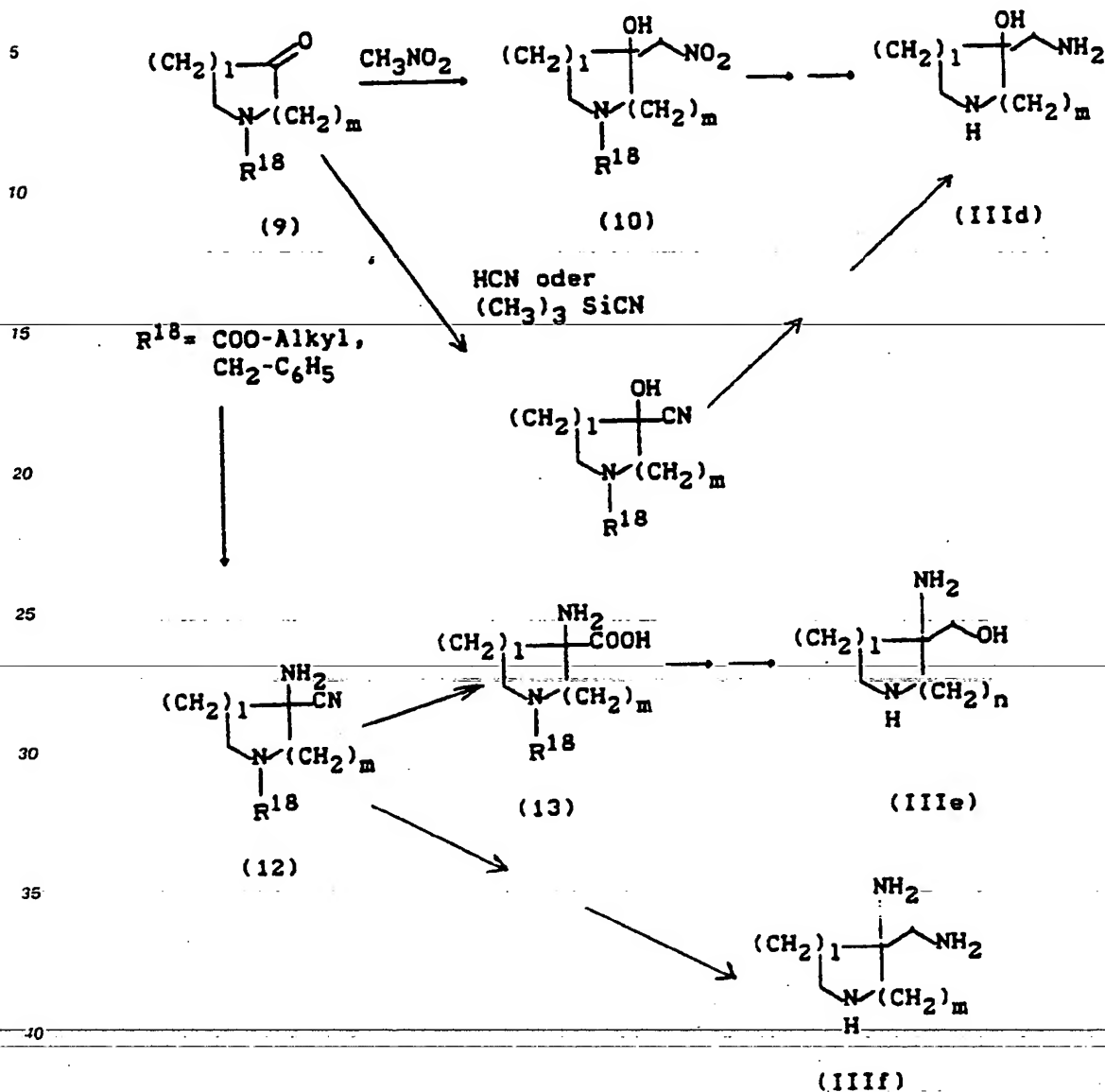
50

55

4. 3-Hydroxy-3-methyl-pyrrolidin kann durch LiAlH₄-Reduktion von 4-Hydroxy-4-methyl-pyrrolidin-2-on [Zh. Org. Khim. 14, 7, S. 1420 (1978)] oder durch Debenzylierung von 1-Benzyl-3-hydroxy-3-methyl-pyrrolidin (EP 132 845) hergestellt werden.

5. Ausgehend von cyclischen Oxo-aminen (9), die am Stickstoff durch eine Schutzgruppe blockiert

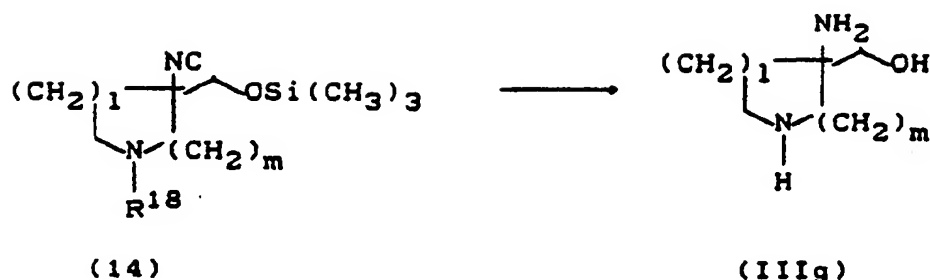
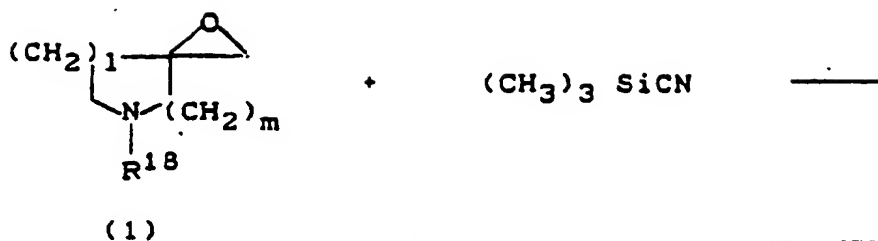
sind, können Ausgangsverbindungen der Formeln (IIId), (IIIf), (IIIg) aufgebaut werden [Acta Chem. Scand. B 34. 319 (1980)].



6. Die Hydroxygruppe der Hydroxyamine (IIId) - (IIIe) kann alkyliert oder halogeniert werden.

7. Aus den cyclischen Oxoaminen (9) können Ketale, Thioketale oder Aminale hergestellt werden [Helv. Chim. Acta 50. 1289 (1967)].

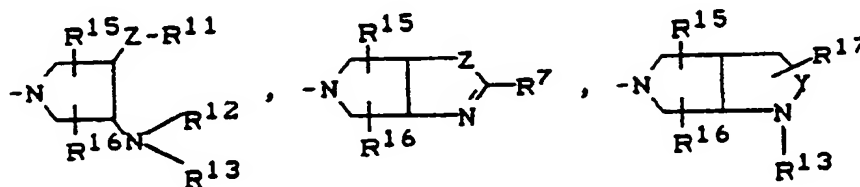
Durch Umsetzung der am Stickstoff geschützten Spiro-oxirane (1) mit Trimethylsilylcyanid [J. Amer. Chem. Soc. 104, 5849 (1982)] können die Isonitrile (14) hergestellt werden, die durch Verseifen und Abspalten der Schutzgruppe zu den Ausgangsverbindungen der Formel (IIIg) umgesetzt werden können:



Als Beispiele für Ausgangsverbindungen der Formel (III) seien folgende Verbindungen genannt, wobei chirale Verbindungen sowohl als Racemate als auch als enantiomerenreine Stoffe eingesetzt werden können:

- 3-Aminomethyl-3-hydroxy-pyrrolidin,
- 3-Acetylaminomethyl-3-hydroxy-pyrrolidin,
- 3-tert.-Butoxycarbonylaminomethyl-3-hydroxy-pyrrolidin
- 3-Hydroxy-3-methylaminomethyl-pyrrolidin,
- 3-Ethylaminomethyl-3-hydroxy-pyrrolidin,
- 3-Hydroxy-3-propylaminomethyl-pyrrolidin,
- 3-Ethylaminomethyl-3-methoxy-pyrrolidin,
- 3-Ethoxy-3-ethylaminomethyl-pyrrolidin,
- 3-Chlor-3-ethylaminomethyl-pyrrolidin,
- 3-Ethylaminomethyl-3-fluor-pyrrolidin,
- 3-Ethylaminomethyl-3-methyl-pyrrolidin,
- 3-Ethylaminomethyl-3-mercapto-pyrrolidin,
- 3-Ethylaminomethyl-3-methylthio-pyrrolidin,
- 3-Acetoxo-3-ethylaminomethyl-pyrrolidin,
- 3-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-pyrrolidin,
- 3-Hydroxy-3-pyrrolidinomethyl-pyrrolidin,
- 3-Hydroxy-3-morpholinomethyl-pyrrolidin,
- 3-Amino-3-ethylaminomethyl-pyrrolidin,
- 3-Acetyl-amino-3-ethylaminomethyl-pyrrolidin,
- 3-Ethylaminomethyl-3-methylamino-pyrrolidin,
- 3-Dimethylamino-3-ethylaminomethyl-pyrrolidin,
- 3-Amino-3-hydroxymethyl-pyrrolidin,
- 3-Acetyl-amino-3-hydroxymethyl-pyrrolidin,
- 3-Amino-3-methoxymethyl-pyrrolidin,
- 3-tert.-Butoxycarbonylamino-3-methoxymethyl-pyrrolidin,
- 3-Amino-3-methylthiomethyl-pyrrolidin,
- 3-Amino-3-mercaptomethyl-pyrrolidin,
- 3-Cyclopropylaminomethyl-3-hydroxy-pyrrolidin,
- 3-Isopropylaminomethyl-3-hydroxy-pyrrolidin,
- 1,4-Dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan,
- 1-Oxa-4,7-diazaspiro[4.4]nonan,
- 4-Methyl-1-oxa-4,7-diazaspiro[4.4]nonan,
- 1-Thia-4,7-diazaspiro[4.4]nonan,
- 1,4,7-Triazaspiro[4.4]nonan,
- 1,4-Dimethyl-1,4,7-triazaspiro[4.4]nonan.

Die als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen der Formel III mit den Strukturen



sind ebenfalls zum Teil neu. Sie können nach folgenden Verfahren hergestellt werden.

1. Ausgehend von dem N-geschützten 3,4-Epoxy-pyrrolidin (1) (Deutsche Offenlegungsschrift 1 929 237, US-Patent 4 254 135), das gegebenenfalls noch eine oder zwei Methyl- oder Phenylreste tragen kann, werden die Ausgangsverbindungen der Formel (IIIa)-(IIIe) hergestellt.

15

20

25

30

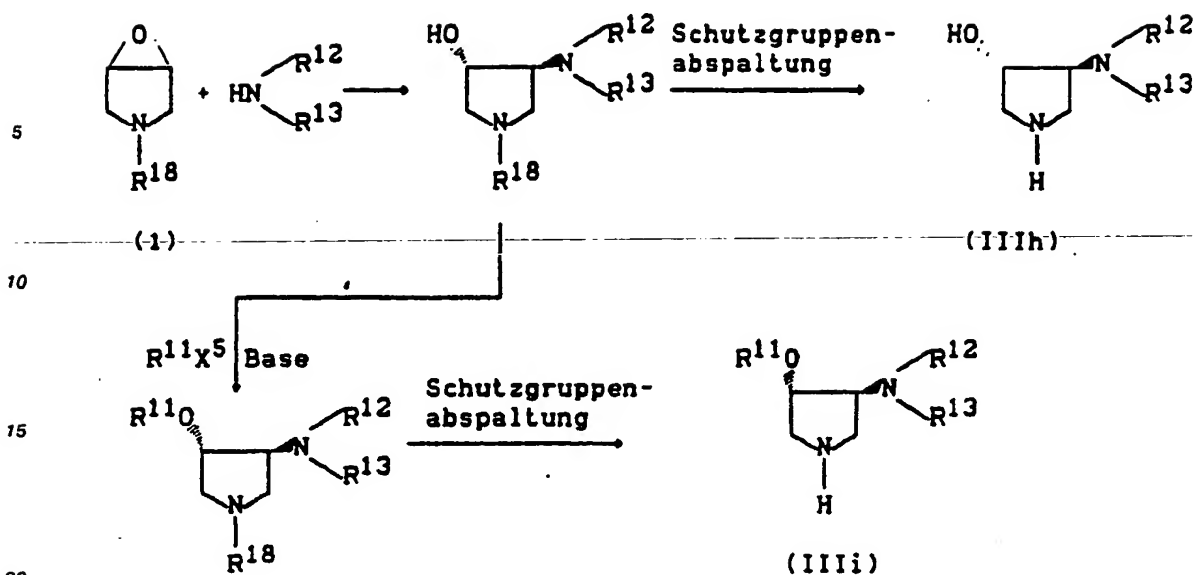
35

40

45

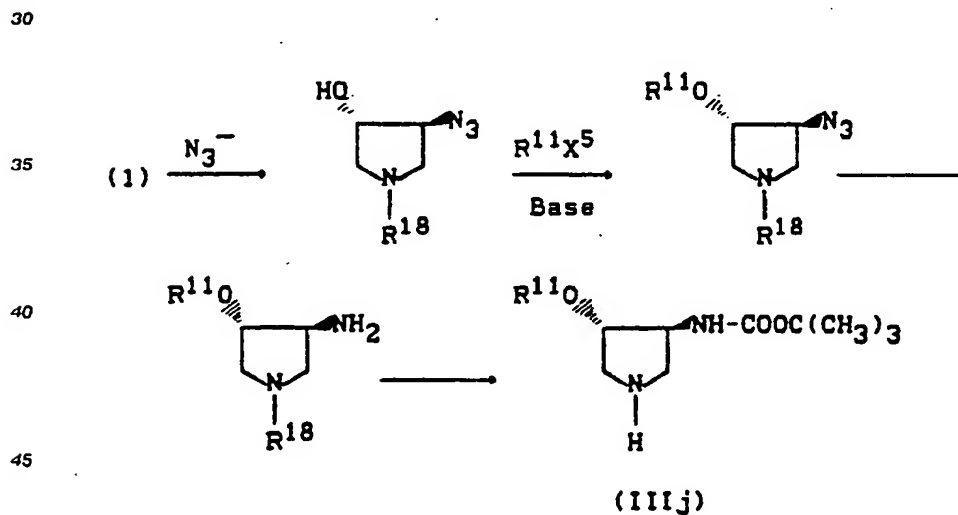
50

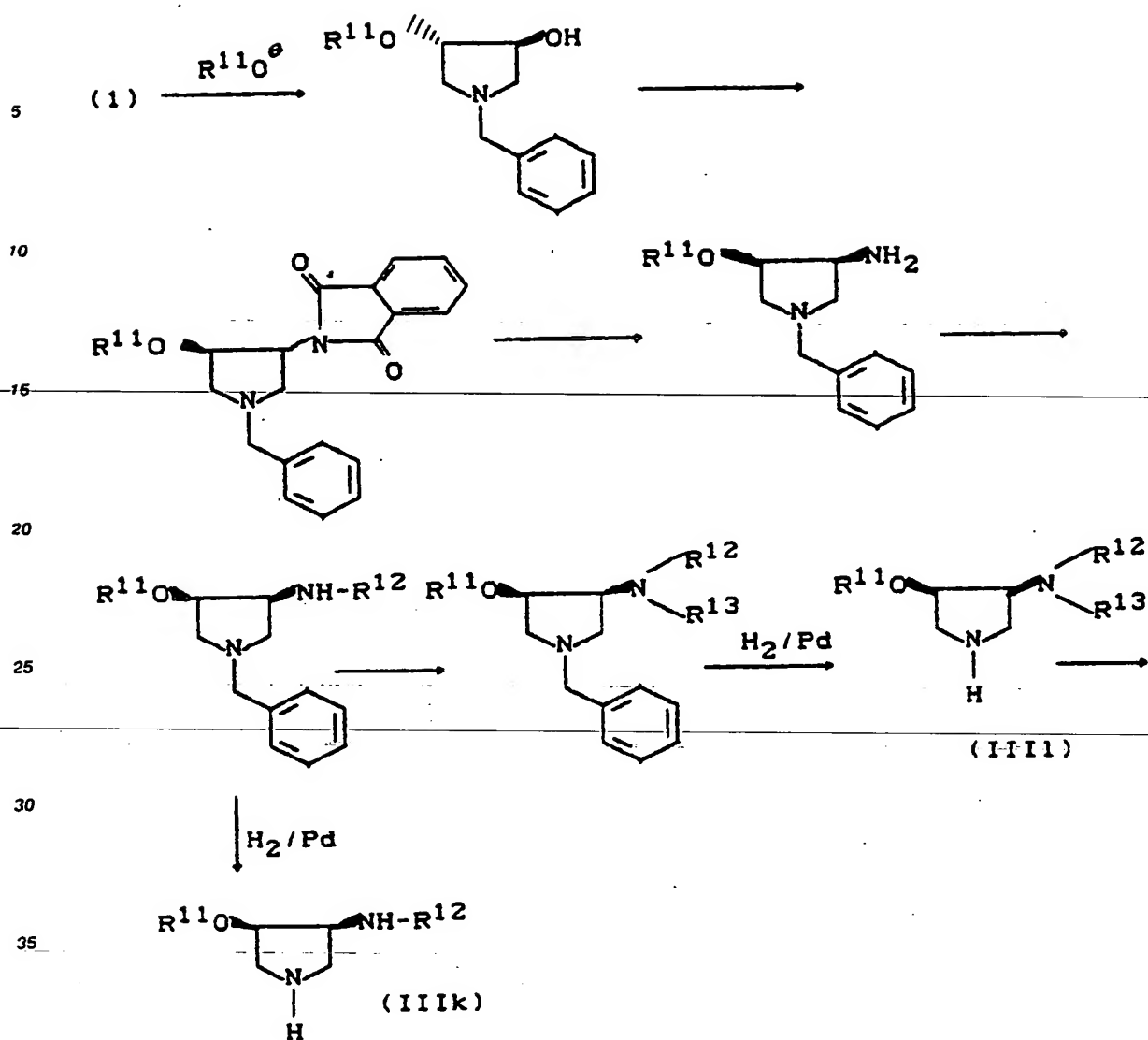
55



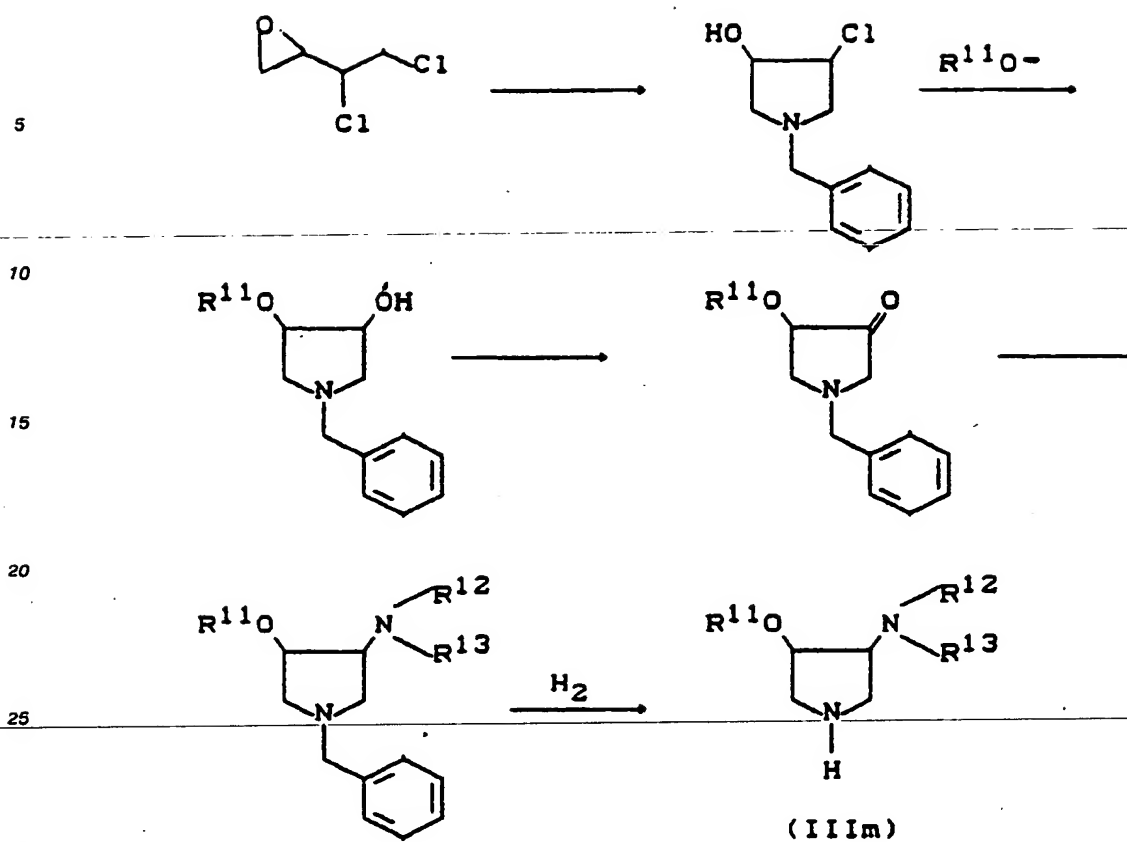
25 R^{18} = Benzyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Trialkylsilyl, Sulfonyl (Beispiele für Schutzgruppen),

30 X = Abgangsgruppe wie Halogen, Alkyl- oder Arylsulfonyloxy

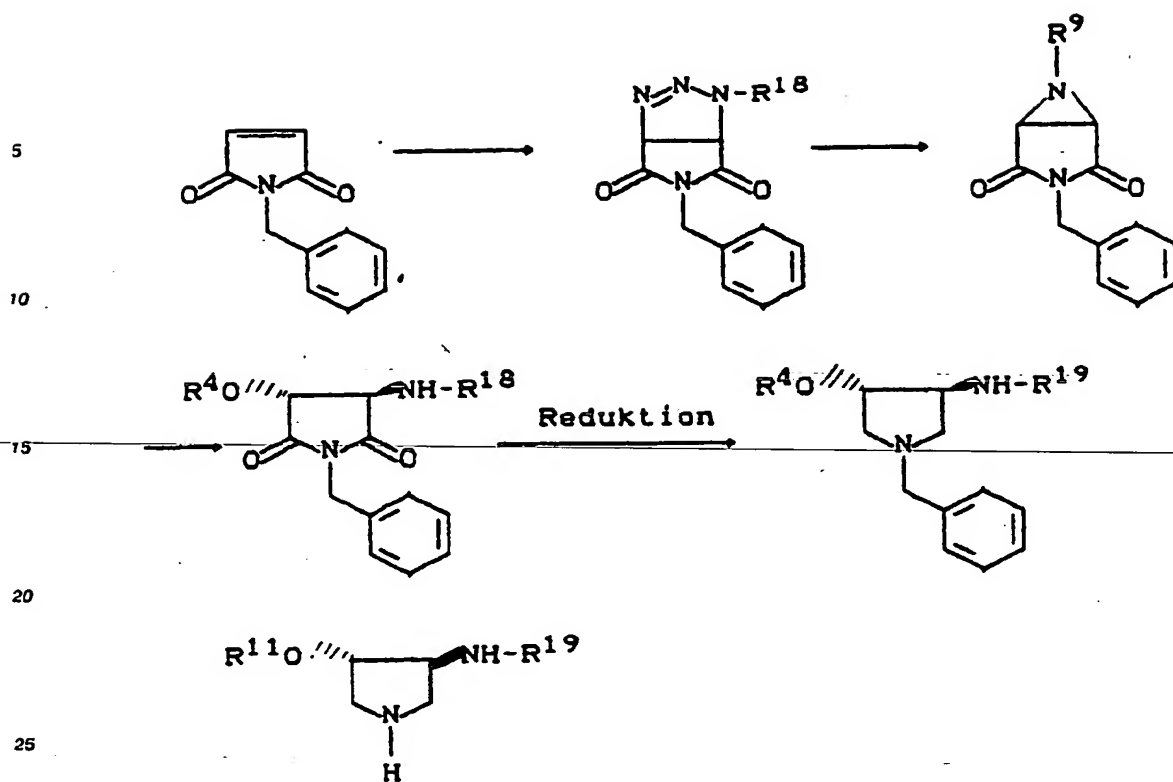




2-Ausgangsverbindungen der Formel (Iii) erhält man aus 2-(1,2-Dichlorethyl)-oxiran über die folgende Reaktionssequenz:

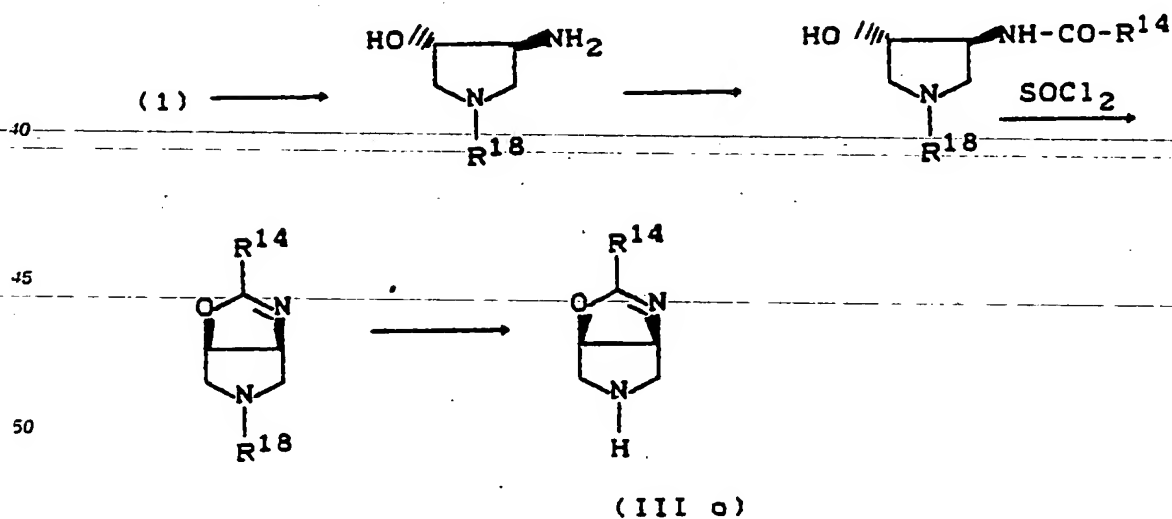


3. Durch Addition von Aziden an gegebenenfalls mit einem oder zwei Methyl- beziehungsweise Phenylresten substituierte N-Benzylmaleinimide können Ausgangsverbindungen der Formel (III n) hergestellt werden:

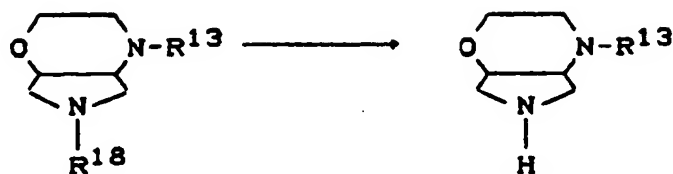
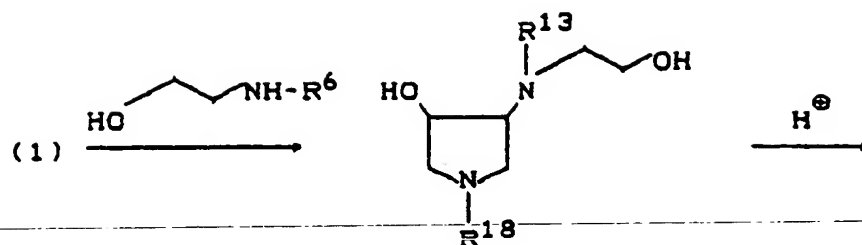


30 $R^{19} = H, \text{ Alkyl, Benzyl.}$

35 4. Aus den 3,4-Epoxy pyrrolidinen (1) erhält man über eine Cyclisierung mit Thionylchlorid die Ausgangsverbindungen der Formel (III o):

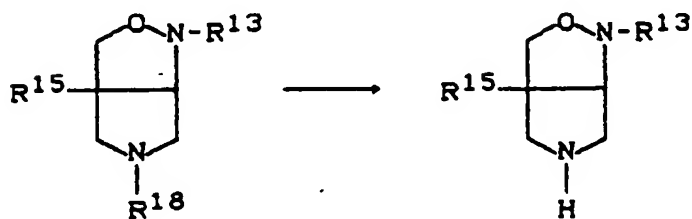
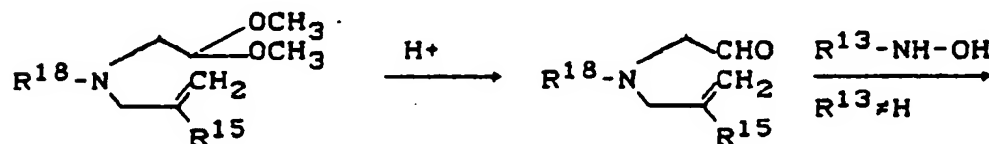
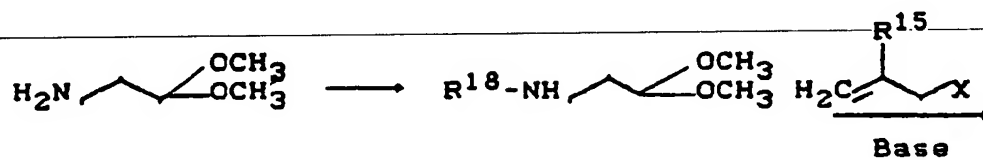


5. Durch Umsetzen der 3,4-Epoxy pyrrolidine (1) mit Ethanolaminen erhält man durch intramolekulare Veretherung die Ausgangsverbindungen der Formel (III p):



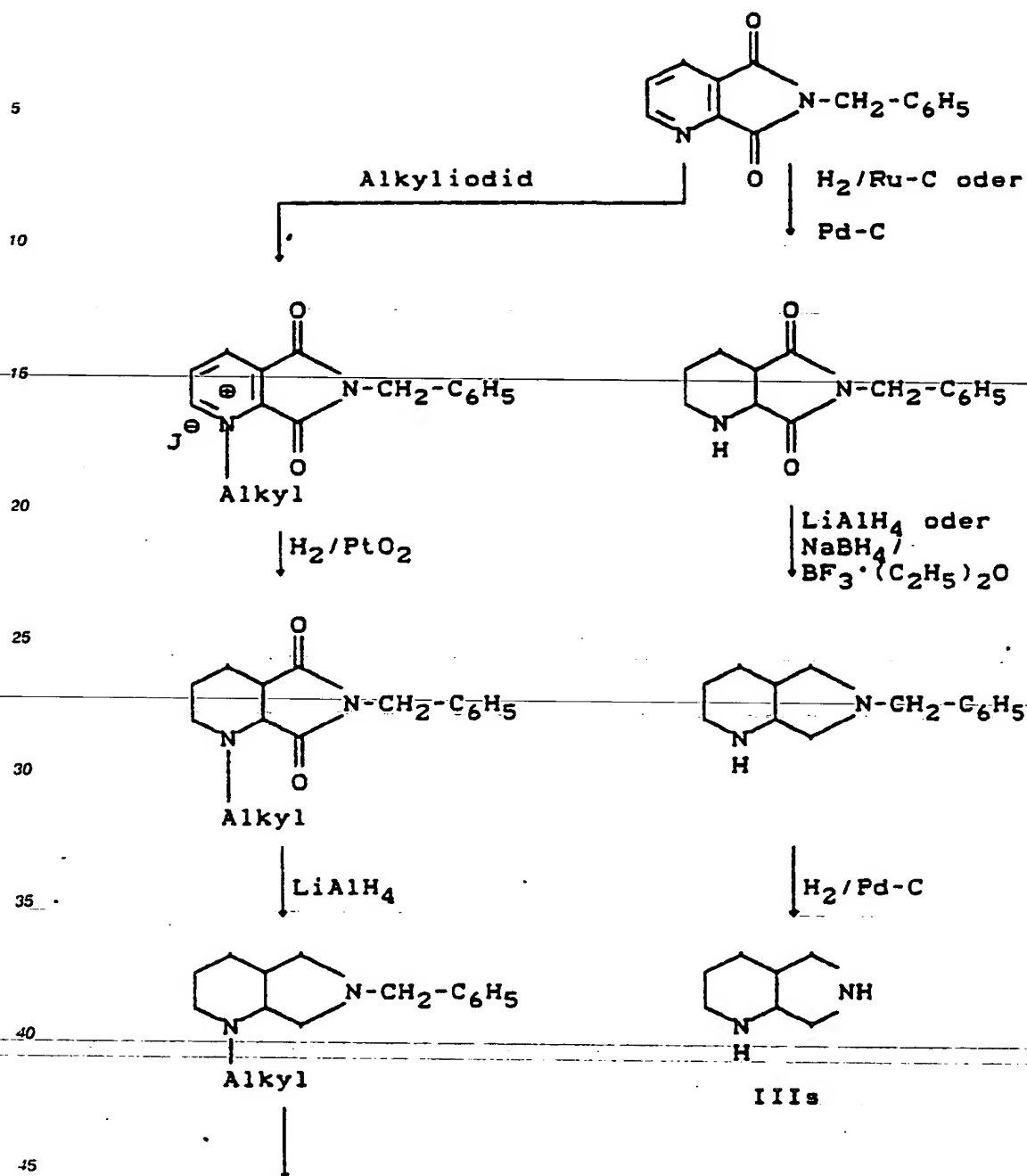
(III p).

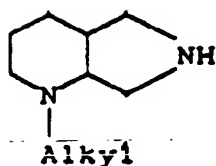
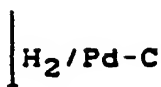
6. Die Ausgangsverbindungen der Formel (III q) erhält man aus Aminoacetaldehyddimethylacetal über eine intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition.



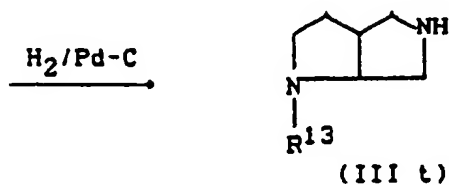
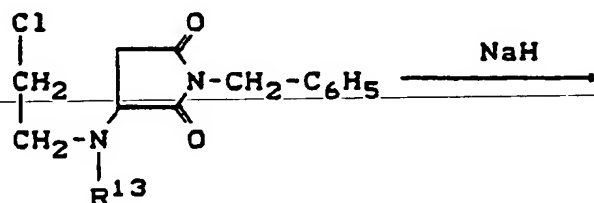
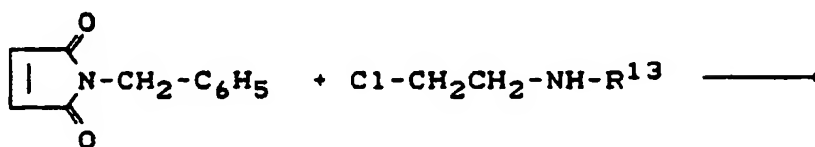
(III q)

7. Ausgehend von Pyridin-2,3-dicarbonsäure-N-benzylimid werden Ausgangsverbindungen (III r) beziehungsweise (III l) über die angegebenen Reaktionsschritte hergestellt.

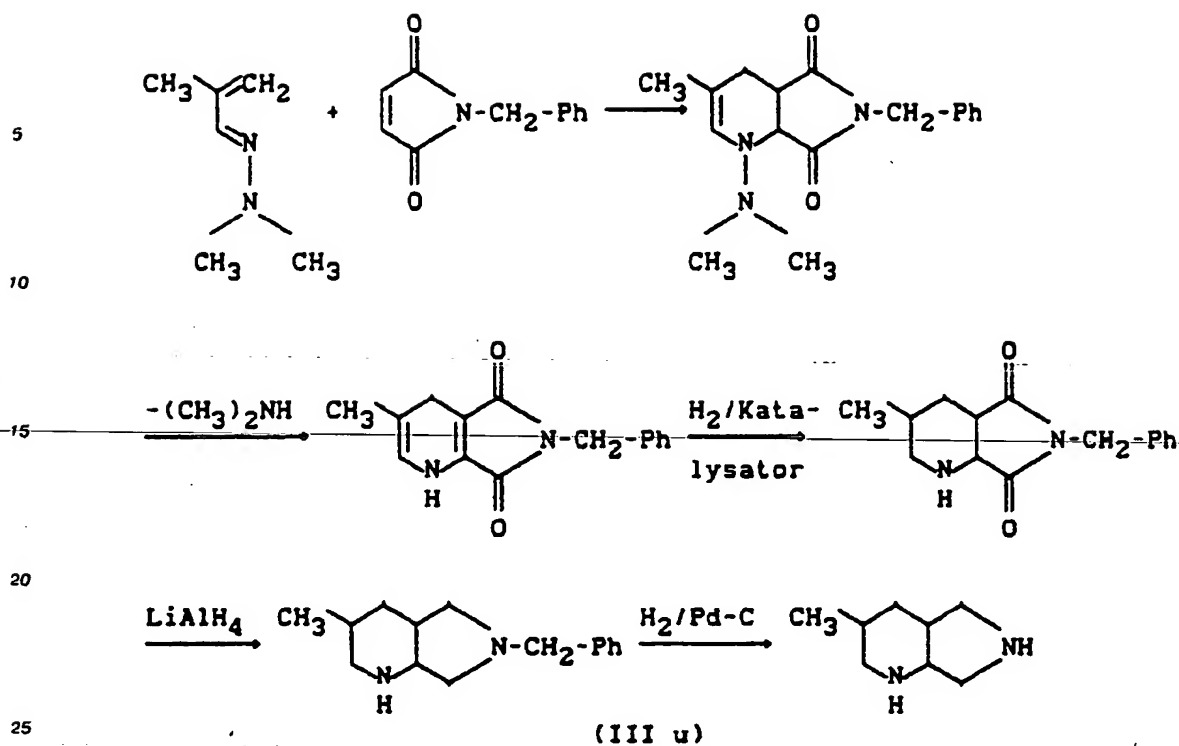




8. N-Benzyl-maleinsäureimid addiert 2-Chlorethylamine zu den 3-(2-chlorethylamino)-succinimiden, die zu den Ausgangsverbindungen der Formel (III t) umgesetzt werden:



9. 2-Methyl-2-propenal-dimethylhydrazon reagiert mit N-Benzylmaleinsäureimid zu einem Cycloadukt, welches nach der angegebenen Reaktionsfolge in die Ausgangsverbindung (III u) überführt werden kann.



Nach diesem allgemeinen Formelschema lassen sich zum Beispiel die folgenden Ausgangsverbindungen herstellen. Sie können als Diastereomerengemische, in diastereomerenreiner und auch enantiomerenreiner Form hergestellt und eingesetzt werden.

- 4-Amino-3-hydroxypyrrolidin,
- 3-Hydroxy-4-methylaminopyrrolidin,
- 4-Dimethylamino-3-hydroxypyrrolidin,
- 4-Ethylamino-3-hydroxypyrrolidin,
- 3-Amino-4-methoxypyrrolidin,
- 4-Methoxy-3-methylaminopyrrolidin,
- 3-Dimethylamino-4-methoxypyrrolidin,
- 3-Ethylamino-4-methoxypyrrolidin,
- 3-Amino-4-ethoxypyrrolidin,
- 4-Ethoxy-3-methylaminopyrrolidin,
- 3-Dimethylamino-4-ethoxypyrrolidin,
- 4-Ethoxy-3-ethylaminopyrrolidin,
- 3-Hydroxy-4-hydroxyaminopyrrolidin,
- 3-Hydroxy-4-methoxyaminopyrrolidin,
- 3-Hydroxyamino-4-methoxypyrrolidin,
- 4-Methoxy-3-methoxyaminopyrrolidin,
- 3-Benzylamino-4-methoxypyrrolidin,
- 4-Methoxy-3-((5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methylamino)-pyrrolidin,
- 3-Amino-4-methylmercaptopyrrolidin,
- 3-Acetoxy-4-dimethylaminopyrrolidin,
- 3-Acetamido-4-methoxypyrrolidin,
- 4-Methoxy-3-methoxycarbonylaminopyrrolidin,
- 3-Formamido-4-methoxypyrrolidin,
- 3-Amino-4-methoxy-2-methylpyrrolidin,
- 3-Amino-4-methoxy-5-methylpyrrolidin,
- 4-Methoxy-2-methyl-3-methylaminopyrrolidin,
- 4-Methoxy-5-methyl-3-methylaminopyrrolidin,
- 3-Amino-4-methoxy-2-phenylpyrrolidin,

- 4-Methoxy-3-methylamino-5-phenylpyrrolidin,
 3-Methyl-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 4-Methyl-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 5-Methyl-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 5 3,5-Dimethyl-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 1,5-Dimethyl-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 2-Oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 3,3-Dimethyl-2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 3-Oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 10 1,2-Dimethyl-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 2,5-Dimethyl-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 2,8-Dimethyl-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 5-Methyl-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan,
 2-Oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-en,
 15 3-Methyl-2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-en,
 3-Phenyl-2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-en,
 6-Methyl-2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-en,
 8-Methyl-2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-en,
 3-Methyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 20 4-Methyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 5-Methyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 6-Methyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 3-Methyl-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 4-Methyl-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 25 1-Methyl-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 3,5-Dimethyl-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 2-Thia-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 5-Methyl-2-thia-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 3,5-Dimethyl-2-thia-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 30 3-Oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 2-Methyl-9-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 4-Methyl-3-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 2,5-Dimethyl-3-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 3-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 35 5-Methyl-3-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 1,5-Dimethyl-3-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan,
 4,4-Dimethyl-3-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan.

Die Umsetzung von (II) mit (III), bei der die Verbindungen (III) auch in Form ihrer Hydrochloride eingesetzt werden können, wird vorzugsweise in einem Verdünnungsmittel wie Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethyl-phosphorsäuretrisamid, Sulfolan, Acetonitril, Wasser, einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Glykolmonomethylether oder Pyridin vorgenommen. Ebenso können Gemische dieser Verdünnungsmittel verwendet werden.

Als Säurebinder können alle üblichen anorganischen und organischen Säurebindungsmittel verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonat, organische Amine und Amidine. Als besonders geeignet seien im einzelnen genannt: Triethylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) oder überschüssiges Amin (III).

Die Reaktionstemperaturen können in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 und 200 °C, vorzugsweise zwischen 80 und 180 °C.

Die Umsetzung kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und 100 bar, vorzugsweise zwischen 1 und 10 bar.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man auf 1 Mol der Carbonsäure (II) 1 bis 15 Mol, vorzugsweise 1 bis 6 Mol der Verbindung (III) ein.

Freie Hydroxygruppen können während der Umsetzung durch eine geeignete Hydroxyschutzgruppe, zum Beispiel durch den Tetrahydropyranylester, geschützt und nach Beendigung der Reaktion wieder freigesetzt werden (siehe J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry (1973), Seite 104).

Freie Aminofunktionen können während der Umsetzung durch eine geeignete Aminoschutzgruppe, zum Beispiel durch den Ethoxycarbonyl- oder den tert.-Butoxycarbonylrest, geschützt und nach Beendigung der Reaktion durch Behandlung mit einer geeigneten Säure wie Chlorwasserstoffsäure oder Trifluoressigsäure

wird freigesetzt werden (siehe Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band E4, Seite 144 (1983); J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry (1973), Seite 43).

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ester wird die zugrundeliegende Carbonsäure vorzugsweise in üblicherweise in Alkohol in Gegenwart von starken Säuren, wie Schwefelsäure, wasserfrei in Chlorwasserstoff, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure oder sauren Ionenaustauschern, bei Temperaturen von etwa 20° bis 200°C, vorzugsweise etwa 60° bis 120°C umgesetzt. Das entstehende Reaktionswasser kann auch durch azeotrope Destillation mit Chloroform, Tetrachlormethan, Benzol oder Toluol entfernt werden.

Die Herstellung von Estern gelingt auch vorteilhaft durch Erhitzen der zugrundeliegenden Säure mit Dimethylformamid oder Dimethylacetat in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid.

Die als Prodrug verwendeten (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methylester werden durch Umsetzung eines Alkalisalzes der zugrundeliegenden Carbonsäure mit 4-Brommethyl- oder 4-Chlormethyl-5-methyl-1,3-dioxol-2-on in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Tetramethylharnstoff bei Temperaturen von etwa 0° bis 100°C, vorzugsweise 0° bis 50°C, erhalten.

Die Herstellung der Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in üblicher Weise zum Beispiel durch Lösen des Betains in überschüssiger wässriger Säure und Ausfällen des Salzes mit einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Aceton, Acetonitril. Man kann auch äquivalente Mengen Betain und Säure in Wasser oder einem Alkohol wie Glykolmonomethylether erhitzen und anschließend bis zur Trockne eindampfen oder das ausgefallene Salz absaugen. Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze von Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Glucuronsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen.

Die Alkali- oder Erdalkalisalze der erfindungsgemäßen Carbonsäuren werden beispielsweise durch Lösen des Betains in unterschüssiger Alkali- oder Erdalkalilauge, Filtration von ungelöstem Betain und Eindampfen des Filtrats bis zur Trockne erhalten. Pharmazeutisch geeignet sind Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze. Durch Umsetzung eines Alkali- oder Erdalkalisalzes mit einem geeigneten Silbersalz wie Silbernitrat werden die entsprechenden Silbersalze erhalten.

Außer den in den Beispielen genannten Wirkstoffen können ebenfalls die in Tabelle 1 beispielhaft aufgeführten Verbindungen hergestellt werden, wobei diese Verbindungen sowohl als Diastereomeregemische als auch als diastereomerenreine oder enantiomerenreine Verbindungen vorliegen können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum gegen gram-positive und gram-negative Keime, insbesondere gegen Enterobacteriaceen; vor allem auch gegen solche, die resistent sind gegen verschiedene Antibiotika, wie z.B. Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside, Sulfonamide, Tetracycline.

Diese wertvollen Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Medizin sowie als Stoffe zur Konservierung von anorganischen und organischen Materialien, insbesondere von organischen Materialien aller Art, z.B. Polymeren, Schmiermitteln, Farben, Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln und von Wasser.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein sehr breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-negative und gram-positive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden: Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept. agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (Neisseria gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z.B. Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Citrobacter (Citrob. freundii, Citrob. diversus), Salmonella und Shigella; ferner Klebsiellen (Klebs. pneumoniae, Klebs. oxytoca), Enterobacter (Ent. aerogenes, Ent. agglomerans), Hafnia, Serratia (Serr. marcescens), Proteus (Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr. vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung Acinetobacter. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung Pseudomonas (Ps. aeruginosa, Ps. maltophilia) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. Bacteroides fragilis, Vertreter der Gattung Peptococcus, Peptostreptococcus sowie die Gattung Clostridium; ferner Mykoplasmen (M. pneumoniae, M. hominis, M. urealyticum) sowie Mykobakterien, z.B. Mycobacterium tuberculosis.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und kein swegs b schränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannt n Err ger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindert, gebessert oder geh ilt w rden könn n, seien beispi lsw eis genannt:

- 5 Infektionskrankheiten beim Menschen wie zum Beispiel Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Peritonitis, Pyelonephritis, Cystitis, Endocarditis, Systeminfektionen, Bronchitis (akut, chronisch), septische Infektionen, Erkrankungen der oberen Luftwege, diffuse Panbronchiolitis, pulmonäres Emphysem, Dysenterie, Enteritis, Leberabszesse, Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, gastrointestinale Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, zystische Fibrose, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, Osteomyelitis, septische Arthritis, Cholecystitis, Peritonitis mit Appendicitis, Cholangitis, intraabdominale Abszesse, Pankreatitis, Sinusitis, Mastoiditis, Mastitis, Tonsillitis, Typhus, Meningitis und Infektionen des Nervensystems, Salpingitis, Endometritis, Genital-Infektionen, Pelveoperitonitis und Augeninfektionen.

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden.

- 15 Beispielhaft seien genannt:

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Mastitis-Metritis-Agalaktie-Syndrom, Mastitis;

Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;

- 20 Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mycoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Lungenerkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

- 25 Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie zum Beispiel Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix, Corynebakterien, Borrelia, Treponema, Nocardia, Rickettsien, Yersinia, erweitert.

- 30 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

- 35 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

- 40 Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulat, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

- 45 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchsücker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

- 50 Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmitteln enthaltenden, Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des intestinaltraktes
55 gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachs verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoff enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett und höhere Ester (z.B. C₁₄-Alkohol mit C₆-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchezucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerin-formal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophthalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Die neuen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit

dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden. Dadurch kann eine Infektion durch gram-negative oder gram-positive Bakterien verhindert, gebessert und/oder geheilt werden und dadurch eine Förderung des Wachstums und eine Verbesserung der Verwertung des Futters erreicht werden.

- 5 Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden per Reihenverdünnungsverfahren auf Iso-Sensitest Agar (Oxoid) bestimmt. Für jede Prüfsubstanz wurde eine Reihe von Agarplatten hergestellt, die bei jeweils doppelter Verdünnung abfallende Konzentrationen des Wirkstoffes enthielten. Die Agarplatten wurden mit einem Multipoint-Inokulator (Denley) beimpft. Zum Beimpfen wurden Übernachtskulturen der Erreger verwendet, die zuvor so verdünnt wurden, daß jeder Impfpunkt ca. 10^4 koloniebildende Partikel enthielt. Die
10 beimpften Agarplatten wurden bei 37 °C bebrütet, und das Keimwachstum wurde nach ca. 20 Stunden abgelesen. Der MHK-Wert ($\mu\text{g/ml}$) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der mit bloßem Auge kein Keimwachstum zu erkennen war.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

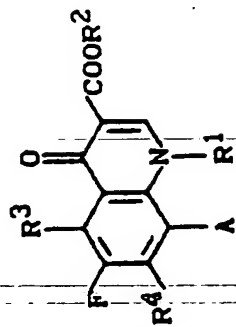


Tabelle 1

A	R ³	R ⁴	R ²	R ¹
H	CH ₃		H	
H	CH ₃		C ₂ H ₅	
F	CH ₃		H	
Cl	CH ₃		H	

Tabelle 1 (Fortsetzung)


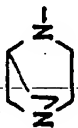
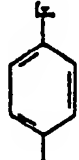







R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
-C ₂ H ₅	H		CH ₃	H
-C ₂ H ₅	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	H
	H		CH ₃	H
-CH=CH ₂	H		CH ₃	H
HO-CH ₂ CH ₂ -	H		CH ₃	H
	H		C ₂ H ₅	H

Tabelle 1 (Fortsetzung)














R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
	H		C ₂ H ₅	F
	-C ₂ H ₅		CH ₃	H
			CH ₃	F
	H		CH ₃	H
	H		C ₂ H ₅	H
	H		CH ₃	H

Tabelle 1 (Fortsetzung)




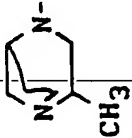

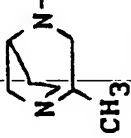

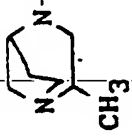




R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	CH ₃
	H		CH ₃	CN
	H		C ₂ H ₅	F
	H		CH ₃	Cl
	H		C ₂ H ₅	Cl

Tabelle 1 (Fortsetzung)














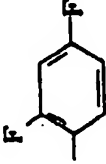

5	A	F	CH ₃	CH ₃	NO ₂	H
10	R ³	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃
15						
20						
25	R ⁴					
30						
35	R ²	H	H	H	H	H
40						
45	R ¹	F-CH ₂ -CH ₂				CH ₃ O-
50						
55						

Tabelle 1 (Fortsetzung)

R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
CH ₃ -NH-	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	Br
	H		CH ₃	CN
	H		C ₂ H ₅	CN

Tabellé 1 (Fortsetzung)


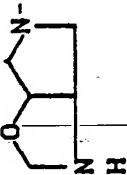

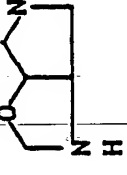

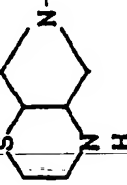

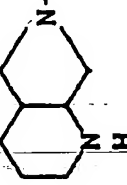
R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
	H		CH ₃	CH ₃
	C ₂ H ₅		CH ₃	H
	H		CH ₃	H
	H		CH ₃	H

Tabelle 1 (Fortsetzung)

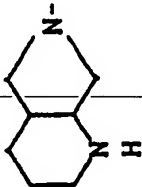
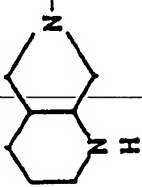
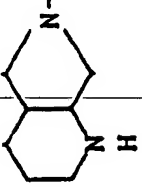
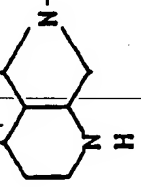
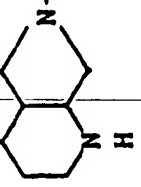

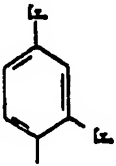
5	A	H	F	H	F	H
10	R ³	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
15						
20						
25	R ⁴					
30						
35	R ²	H	H	H	H	H
40						
45	R ¹	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			-CH=CH ₂
50						
55						

Tabelle 1 (Fortsetzung)

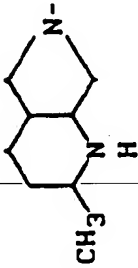

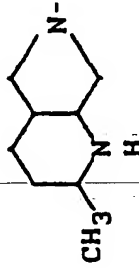

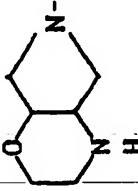

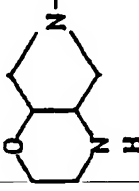

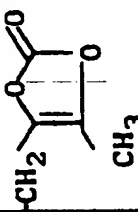
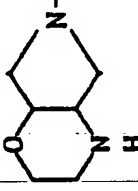
R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
HO-CH ₂ CH ₂ -	H		CH ₃	H
	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	Cl
	-C ₂ H ₅		CH ₃	Cl
			CH ₃	F

Tabelle 1 (Fortsetzung)


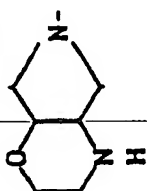

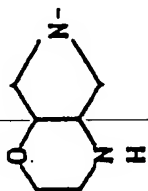

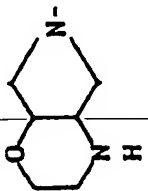

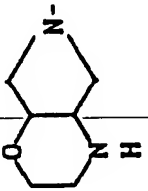

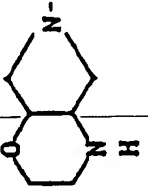
R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
	H		C ₂ H ₅	H
	H		C ₂ H ₅	F
	H		C ₂ H ₅	Cl
	H		CH ₃	CN
	H		CH ₃	NO ₂

Tabelle 1 (Fortsetzung)

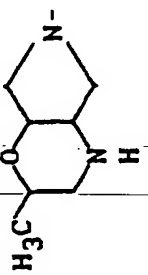
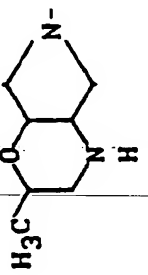
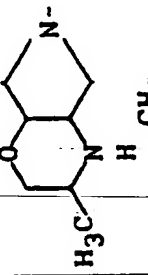
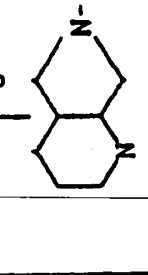
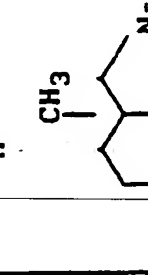




5	A	CH ₃	H	F	Cl	F
10	R ³	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃
15						
20	R ⁴					
25						
30						
35	R ²	H	H	H	H	H
40						
45	R ¹					F-CH ₂ CH ₂ -

Tabelle 1 (Fortsetzung)


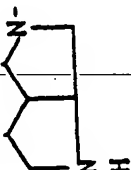



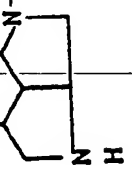
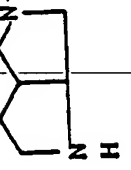
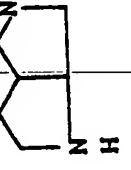
R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
	H		CH ₃	H
	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	Cl
CH ₃ O-	H		CH ₃	H
CH ₃ -NH-	H		CH ₃	H

Tabelle 1 (Fortsetzung)


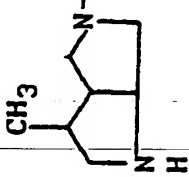

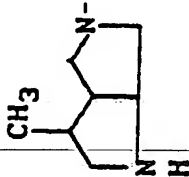

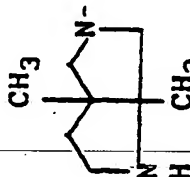

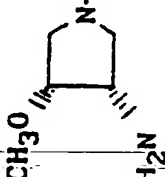
R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
	H		CH ₃	H
	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	Cl
	H		CH ₃	F

Tabelle 1 (Fortsetzung)


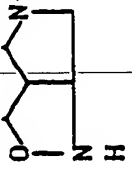

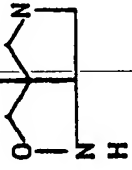

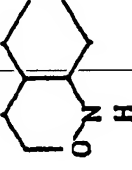

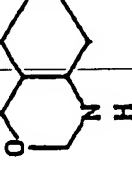

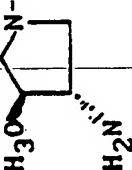
R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
	H		CH ₃	H
	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	H
	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	CH ₃

Tabelle 1 (Fortsetzung)










5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
R ¹	R ²	R ³	A	R ⁴						
	H	CH ₃	F							
	H	C ₂ H ₅	F							
-C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	Cl							
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl							
	H	CH ₃	F							

Tabelle 1 (Fortsetzung)


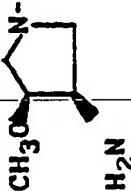
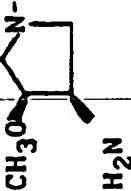

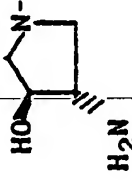

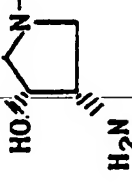

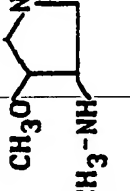
R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
	CH ₃		CH ₃	Cl
-C ₂ H ₅	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	F
	H		CH ₃	H

Tabelle 1 (Fortsetzung)


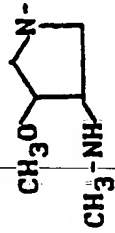

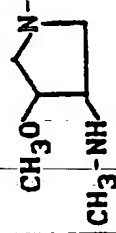

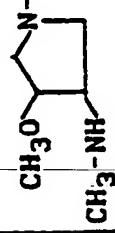

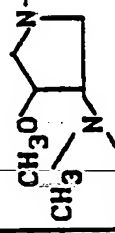

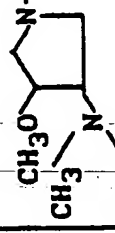
R ¹	R ²	R ⁴	R ³	A
	H		CH ₃	F
	H		C ₂ H ₅	F
	H		C ₂ H ₅	Cl
	H		CH ₃	F
	H		n-C ₃ H ₇	H

Tabelle 1 (Fortsetzung)



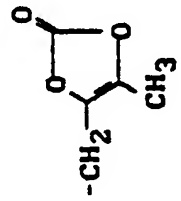
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
	H	CH ₃		H
"	H	CH ₃	"	F
"	H	CH ₃	"	Cl
"	C ₂ H ₅	CH ₃	"	F
"		CH ₃	"	F
"	H	CH ₃	"	CN
C ₂ H ₅ -	H	CH ₃	"	F

Tabelle 1 (Fortsetzung)

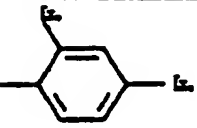


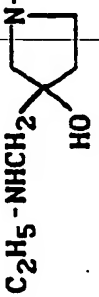
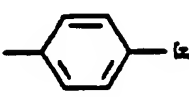

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
	H	CH ₃		F
	H	CH ₃		H
"	H	CH ₃	"	F
"	H	C ₂ H ₅	"	F
C ₂ H ₅ - 	H	CH ₃	"	H
	C ₂ H ₅	CH ₃	"	H
				F

Tabelle 1 (Fortsetzung)


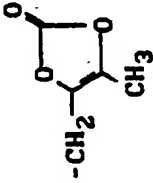
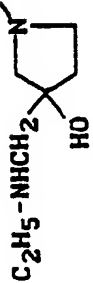
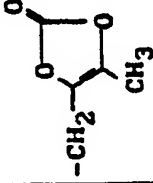
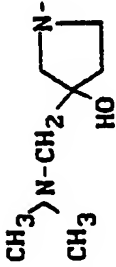
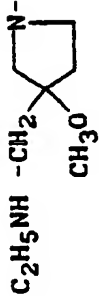
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
		CH ₃		H
"	C ₂ H ₅	CH ₃	"	F
"		CH ₃	"	F
"	H	CH ₃		H
"	H	CH ₃	"	F
"	H	C ₂ H ₅	"	F
"	H	CH ₃	"	Cl
"	H	CH ₃		H

Tabelle 1 (Fortsetzung)


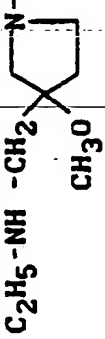

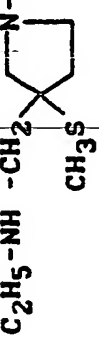

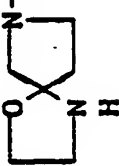

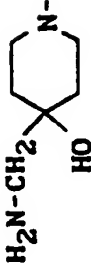
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
	H	CH ₃		F
"	H	CH ₃	"	Cl
"	H	CH ₃		F
"	H	C ₂ H ₅	"	F
"	H	CH ₃	"	Cl
"	H	CH ₃	"	CN
"	H	CH ₃		H
"	H	CH ₃	"	F

Tabelle 1 (Fortsetzung)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
5					
10					
15					
20					
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					
		H	CH ₃		H
	"	H	CH ₃	"	F
	"	H	C ₂ H ₅	"	F
	"	H	n-C ₃ H ₇	"	F
	"	H	CH ₃	"	Cl
	"	H	CH ₃		F
	"	H	CH ₃	"	NO ₂
	"	H	CH ₃	"	CN
	"	H	CH ₃		F
	"	H	CH ₃	"	H
	"	H	CH ₃	"	Cl

5

10

15

20

25

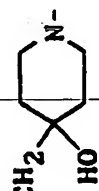

30

35

40

45

Tabelle 1 (Fortsetzung)

A	H	F
R ⁴		"
R ³	CH ₃	CH ₃
R ²	H	H
R ¹		"

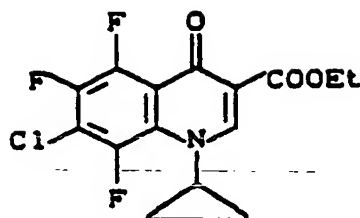
50

Beispiel A

55

7-Chlor-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-quinolincarbonsäure

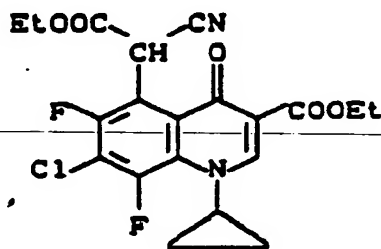
a)



8,0 g 1-Cyclopropyl-5,6,7,8-tetrafluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarbonsäure und 7,9 ml Thionylchlorid werden gekocht, bis kein Gas mehr entweicht. Danach wird im Vakuum eingeeengt. Dem Rückstand gibt man 50 ml Ethanol zu und kocht zwei Stunden. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und isoliert den ausgefallenen Feststoff.

Ausbeute: 8,6 g 7-Chlor-1-cyclopropyl-5,6,8-trifluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarbonsäureethylester
Schmelzpunkt: 166-168°

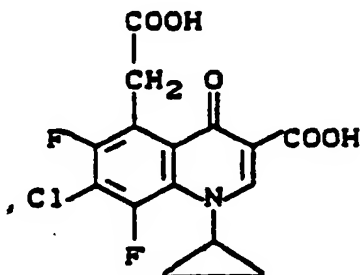
b)



In 50 ml absolutem Dioxan legt man 1,6 ml (0,015 mol) Cyanessigsäureethylester vor und gibt bei 20° C 0,58 g Natriumhydrid (als 80%ige Ware) zu. Nach 30 Minuten gibt man 3,45 g (0,01 mol) Substanz aus a) zu. Danach wird 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf 20° wird mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure sauer gestellt. Der Feststoff wird isoliert, getrocknet und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,3 g 7-Chlor-5-(cyano-ethoxycarbonylmethyl)-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarbonsäureethylester
Schmelzpunkt: 156-57°

c)



2,3 g Substanz aus b) werden zusammen mit 6 ml Essigsäure, 5 ml Wasser und 0,5 ml Schwefelsäure 4 Stunden auf 140° erhitzt. Man kühlt auf 20° ab und verdünnt mit Wasser. Der Feststoff wird isoliert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

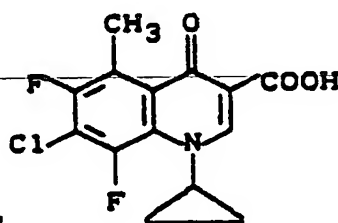
Ausbeute: 1,6 g 5-Carboxymethyl-7-chloro-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarbonsäure

Ausbeute: 236-8° (Z)

Analyse:

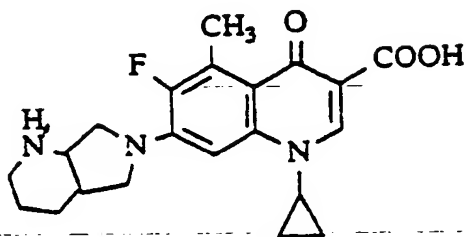
berechnet:	C 50,3	H 3,0	N 3,9	Cl 9,9
gefunden:	50,5	3,2	3,7	10,0
	50,6	3,2	3,8	9,9

d)



1,0 g (2,8 mmol) Substanz aus c) und 0,9 g (8,4 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan werden in 20 ml Dimethylsulfoxid 3 Stunden auf 140° erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol 99/1) chromatographiert.

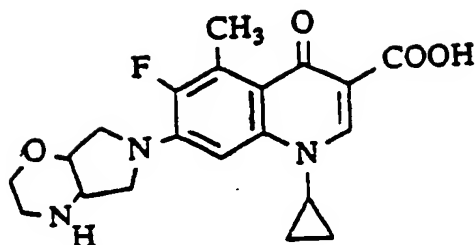
Ausbeute: 0,2 g 7-Chlor-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-quinolincarbonsäure
Schmelzpunkt: 195-7°

Beispiel 1

0,56 g (2 mmol) 1-Cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-quinolincarbonsäure werden mit 0,384 g (3 mmol) 2,8-Diazabicyclo[4,3,0]nonan und 0,672 g (6 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan in 3,5 ml Dimethylsulfoxid 2 Stunden auf 140° C erhitzt. Nach Abkühlen wird das DMSO im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Acetonitril aufgenommen. Man trennt den Feststoff ab, wäscht ihn mit Acetonitril und trocknet bei 60-80°.

Ausbeute: 0,7 g 1-Cyclopropyl-7-(2,8-diazabicyclo[4,3,0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-quinolincarbonsäure
Schmelzpunkt: 174-6° unter Zersetzung

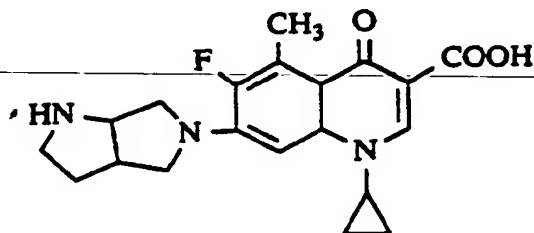
Beispiel 2



0,28 g (1 mmol) 1-Cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden in 3,5 ml Dimethylsulfoxid mit 0,19 g (1,5 mmol) 2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4,3,0]nonan und 0,34 g (3 mmol) 1,4-Diazabicyclo-[2,2,2]octan 2 Stunden auf 140 °C erhitzt. Das Dimethylsulfoxid wird im Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Acetonitril verrührt und der Feststoff isoliert.

Ausbeute: 0,27 g 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-7-(2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure
Schmelzpunkt: 273-5 °

Beispiel 3

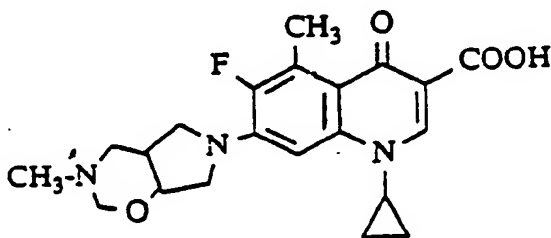


0,14 g (0,5 mmol) 1-Cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden in 3,5 ml Dimethylsulfoxid mit 0,084 g (0,75 mmol) 2,7-Diazabicyclo[3,3,0]octan und 0,17 g (1,5 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan 2 Stunden auf 140 °C erhitzt. Danach wird Dimethylsulfoxid im Hochvakuum abdestilliert. Dem Rückstand wird Acetonitril zugegeben, wobei sich ein Feststoff bildet.

Ausbeute: 0,15 g 1-Cyclopropyl-7-(2,7-diazabicyclo[3,3,0]oct-7-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

Schmelzpunkt: 232-4 ° unter Zersetzung

Beispiel 4

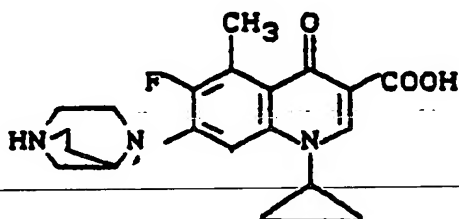


0,28 g (1 mmol) 1-Cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden in 3,5 ml Dimethylsulfoxid mit 0,213 g (1,5 mmol) 5-Methyl-3-oxo-5,8-diazabicyclo[4,3,0]nonan und 0,34 g (3 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan 2 Stunden auf 140 °C erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im

Hochvakuum entfernt. Nach Verrühren des Rückstandes mit Acetonitril werden 0,22 g 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-7-(5-methyl-3-oxo-5,8-diazabicyclo[4,3,0]non-8-yl)-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erhalten.

Schmelzpunkt: 208-10° unter Zersetzung

Beispiel 5

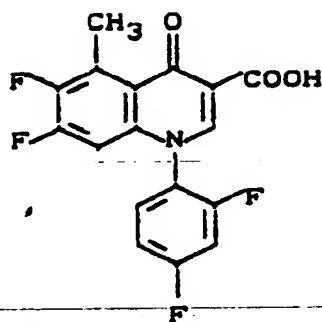


0,28 g (1 mmol) 1-Cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden in 3,5 ml Dimethylsulfoxid mit 0,17 g (1,5 mmol) 1,4-Diazabicyclo[3,2,1]octan und 0,34 g (3 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan 2 Stunden auf 140° erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Hochvakuum, wird der Rückstand mit Acetonitril verrührt und der Feststoff isoliert.

Ausbeute: 0,24 g 1-Cyclopropyl-7-(1,4-diazabicyclo[3,2,1]oct-4-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

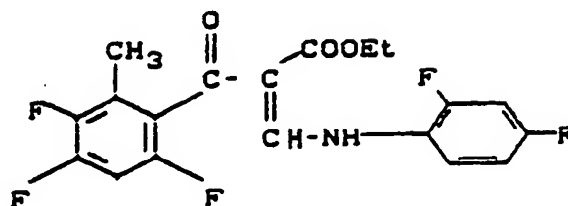
Schmelzpunkt: 274-76° unter Zersetzung

Beispiel B



6,7-Difluor-1-(2,4-difluor-phenyl)-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolon-carbonsäure

a)

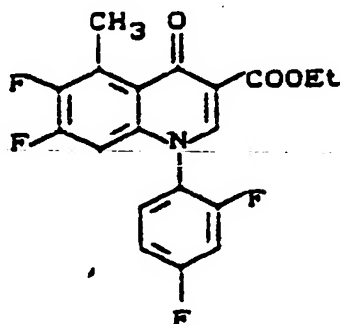


21 g 3-Ethoxy-2-(2,4,5-trifluor-6-methyl-benzoyl)-acrylsäureethylester werden in 55 ml Ethanol vorgelegt. Unter Kühlung werden 9,4 g 2,4-Difluoranilin zugetropft. Danach wird eine Stunde bei 25° C gerührt.

Man gibt anschließend 55 ml Wasser zu und isoliert den ausgefallenen Feststoff.

Ausbeute: 25 g 3-(2,4-Difluorphenylamino)-2-(2,4,5-trifluor-6-methyl-benzoyl)-acrylsäureethylester
Schmelzpunkt 109-10° C.

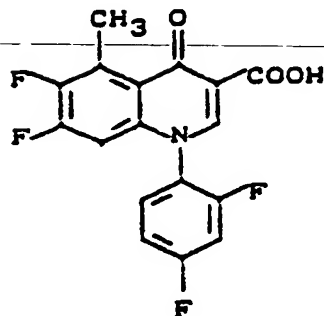
b)



12,5 g Substanz aus a) und 5,1 g Kaliumcarbonat werden in 60 ml Dimethylformamid 4 Stunden auf 140° C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt. Der ausgefallene Feststoff wird isoliert und getrocknet.

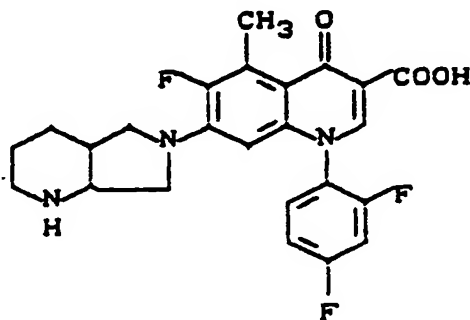
Ausbeute: 11,3 g 6,7-Difluor-1-(2,4-difluorphenyl)-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincärbonsäure-ethylester
Schmelzpunkt: 157-9°

c)



11,2 g Substanz aus b), 70 ml Essigsäure, 70 ml Wasser und 3,5 ml Schwefelsäure werden 4 Stunden auf 140° C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt. Der Feststoff wird isoliert und getrocknet. Man erhält 10,3 g der Titelverbindung. Schmelzpunkt: 277-8° C

Beispiel 6



0,6 g Substanz aus Beispiel 1 B, 0,57 g 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octan und 0,25 g 2,8-Diazabicyclo[4,3,0]-

nonan werden in 6 ml DMSO bei Raumtemperatur gerührt, bis im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist. Danach wird im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand versetzt man mit Wasser und isoliert den Feststoff.

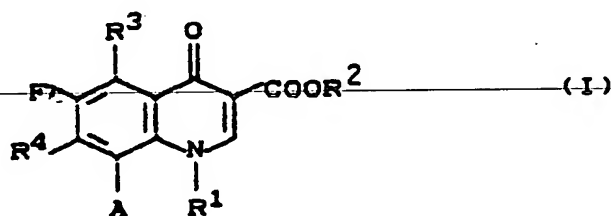
Ausbeute: 0,6 g 7-(2,8-diazabicyclo[4,3,0]non-8-yl)-1-(2,4-difluorphenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.
Schmelzpunkt: 247-8° C.

Ansprüche

10

1. Chinoloncarbonsäurederivate der Formel (I)

15



20

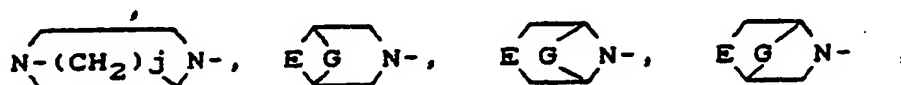
in welcher

R¹ für gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, C₁-C₃-Alkoxy oder C₁-C₃-Alkylthio substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, für gegebenenfalls durch Halogen oder C₁-C₃-Alkyl substituiertes C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkenyl, ferner für C₁-C₃-Alkoxy, Amino, Monoalkylamino mit 1-3 C-Atomen, Dialkylamino und 2-6 C-Atomen oder für gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Phenyl steht,
R² für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl steht

R³ C₁-C₄-Alkyl bedeutet,

R⁴ für einen im Ringsystem gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methyl substituierten Rest der Formel

30



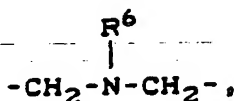
35

in welcher

E für R⁵-N, O, S,

G für -(CH₂)_j-, -CH₂-O-CH₂-,

40



45 -CH₂-S-CH₂-, -CH₂-S-,

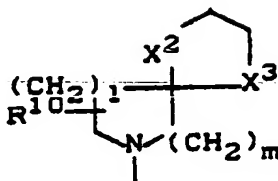
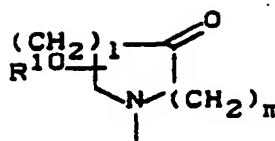
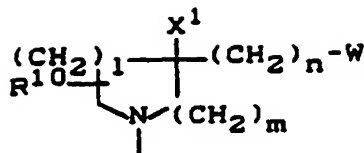
j für 1, 2 oder 3,

R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch Nitro oder Amino substituiertes Benzyl, Oxoalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-)-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl,

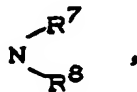
50 R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁴ ferner für einen Rest der Formel

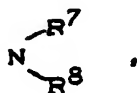
55



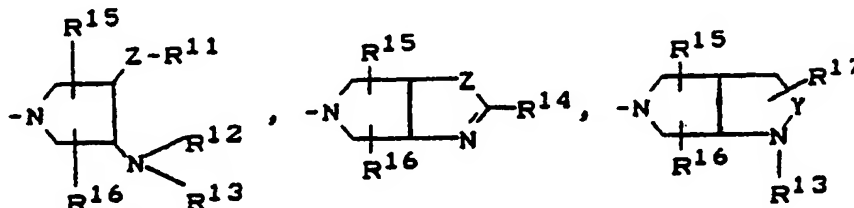
steht, worin
 l für 0, 1 oder 2,
 m für 1 oder 2 steht, wobei l + m gemeinsam 1, 2 oder 3 sein können,
 n für 1 oder 2,
 W für



OR⁹, SR⁹, Halogen oder Wasserstoff,
 X¹ für



OR⁹, SR⁹, Halogen, CN, CONH₂, COOH oder C₁-C₄-Alkyl steht,
 X² und X³ gleich oder verschieden sein können und für Sauerstoff, Schwefel, NH oder N-CH₃ stehen,
 R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Allyl oder Propargyl und
 R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
 wobei
 R⁷ + R⁸ auch gemeinsam die Gruppen -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂- oder -(CH₂)_k-, in welcher k für 3, 4, oder 5
 stehen kann, bedeutet und
 R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Acyl,
 R¹⁰ für Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl steht,
 R⁴ ebenfalls einen Rest der Struktur



bedeutet, worin
 R¹¹ für H, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₂-Acyl
 R¹² für H, C₁-C₃-Alkyl, OH, OCH₃, wobei R¹¹ und R¹² gemeinsam auch eine gegebenenfalls durch Methyl
 ein- oder zweifach substituierte C₁-C₃-Alkylenbrücke bedeuten kann,
 R¹³ für H, C₁-C₃-Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Benzyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Acyl oder (5-Methyl-2-oxo-
 1,3-dioxol-4-yl)-methyl,

R¹⁴ für H oder C₁-C₄-Alkyl,

R¹⁵ für H, CH₃ oder Phenyl,

R¹⁶ für H, CH₃ oder Phenyl,

R¹⁷ für H oder CH₃,

- 5 Y für O, CH₂, CH₂CH₂ oder -CH₂-O stehen kann, wobei die Verknüpfung der CH₂-O-Gruppe zum Stickstoff sowohl über O als auch über CH₂ erfolgen kann,

Z für O oder S stehen kann,

A für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Cyano oder Nitro steht oder auch gemeinsam mit R¹ eine Brücke der Struktur

- 10 $\text{-O-CH}_2\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H-CH}_3$, $\text{-S-CH}_2\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H-CH}_3$ oder $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H-CH}_3$
mit R- bzw. S-Konfiguration bilden kann

und deren pharmazeutisch verwendbaren Hydrate und Säureadditionssalze sowie die Alkali-, Erdalkali-, Silber- und Guanidiniumsalze der zugrundeliegenden Carbonsäuren.

2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

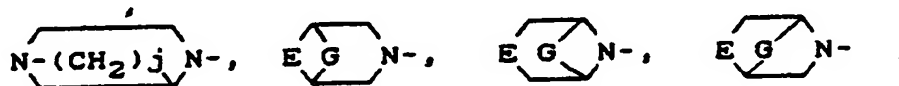
- 15 R¹ für Ethyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Vinyl, tert.-Butyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Fluorethyl, Amino, Methylamino, Phenyl, 4-Fluorphenyl oder 2,4-Difluorphenyl,

R² für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl,

R³ für C₁-C₃-Alkyl steht

R⁴ für einen im Ringsystem gegebenenfalls durch Hydroxy oder Methyl substituierten Rest der Formel

20



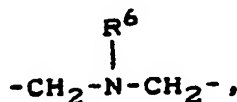
25

in welcher

E für R⁵-N, O, S,

G für $-(\text{CH}_2)_j-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

30



35

j für 1, 2 oder 3,

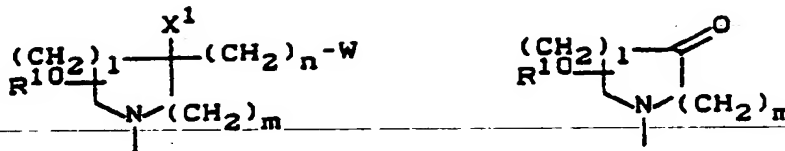
R⁵ für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch Nitro oder Amino substituiertes Benzyl oder Oxoalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R⁶ für Wasserstoff oder Methyl steht,

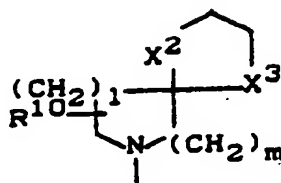
40

R⁴ ferner für einen Rest der Formel

45



50



55

steht worin,

l für 0, 1 oder 2,

m für 1 oder 2 steht, wobei l + m gemeinsam 1, 2 oder 3 sein können.

n für 1 oder 2,
W für

5



OR⁹ oder Wasserstoff,

10

X¹-für



15

OR⁹, Fluor, Chlor oder C₁-C₂-Alkyl steht,
X² und X³ gleich oder verschieden sein können und für Sauerstoff, Schwefel oder N-CH₃ stehen,
R⁷ für Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl oder Acetyl,
R⁸ für Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl steht,

20

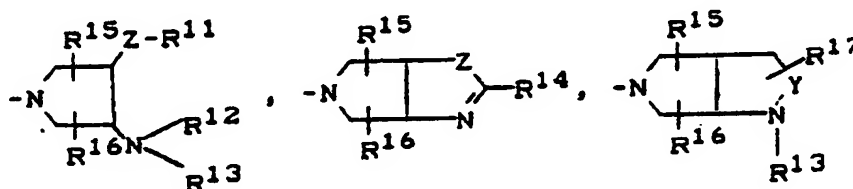
wobei
R⁷ + R⁸ auch gemeinsam die Gruppen -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂- oder -(CH₂)_k-, in welcher k für 3, 4, oder 5
stehen kann, bedeutet,
steht,

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl oder Acetyl und

25

R¹⁰ für Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl steht,
R¹ ebenfalls einen Rest der Struktur

30



35

bedeutet, worin

R¹¹ für H, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₂-Acyl

R¹² für H, C₁-C₃-Alkyl, OH, OCH₃ steht, wobei R¹¹ und R¹² gemeinsam auch eine gegebenenfalls durch
Methyl ein- oder zweifach substituierte C₁-C₂-Alkylbrücke bedeuten kann,

40

R¹³ für H, C₁-C₃-Alkyl, Hydroxyalkyl, Phenyl, Benzyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₂-Acyl oder (5-Methyl-2-
oxo-1,3-dioxol-4-yl)-methyl,

R¹⁴ für H oder C₁-C₂-Alkyl,

R¹⁵ für H oder CH₃,

R¹⁶ für H oder CH₃,

45

R¹⁷ für H oder CH₃,
Y für O, CH₂, CH₂CH₂ oder CH₂-O stehen kann, wobei die Verknüpfung der CH₂-O-Gruppe zum Stickstoff
sowohl über O als auch über CH₂ erfolgen kann,

Z für O,

A für H, Fluor, Chlor, Methyl, Cyano oder Nitro steht oder auch gemeinsam mit R¹ eine Brücke der Struktur
-O-CH₂-CH-CH₃

50

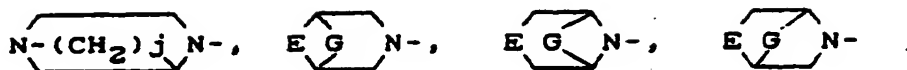
mit R- bzw. S-Konfiguration bilden kann.

3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen
R¹ für Ethyl, Vinyl, t-Butyl, Cyclopropyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Fluorethyl, Methylamino, 4-Fluorphenyl, 2,4-
Difluorphenyl,

55

R² für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatom n,
R³ für C₁-C₃-Alkyl steht

R⁴ für einen im Ringsystem gegebenenfalls durch Methyl substituierten Rest der Formel



in welcher

E für $\text{R}^5\text{-N}$,

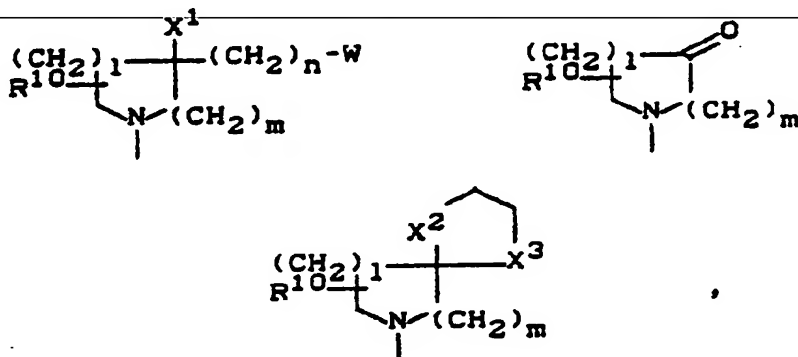
G für $-(\text{CH}_2)_j$,

j für 1 oder 2,

R^5 für Wasserstoff, gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch Nitro oder Amino substituiertes Benzyl oder Oxoalkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R^6 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R^4 ferner für einen Rest der Formel



worin

l für 0, 1 oder 2,

m für 1 oder 2 steht, wobei $l + m$ gemeinsam 1, 2 oder 3 sein können,

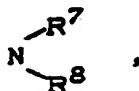
n für 1,

W für



OR^3 , oder Wasserstoff,

X^1 für



OR^3 , Chlor oder Alkyl steht

X^2 und X^3 gleich oder verschieden sein können und für Sauerstoff oder N-CH_3 stehen,

R^7 für Wasserstoff oder Methyl und

R^8 für Wasserstoff oder Methyl steht,

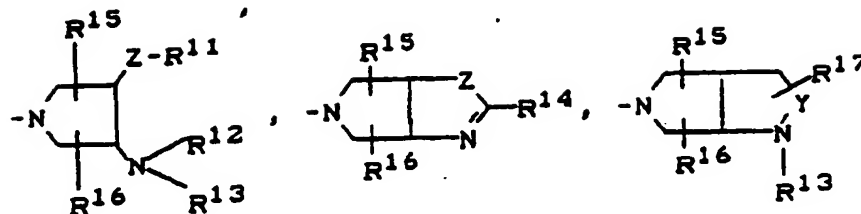
wobei

$\text{R}^7 + \text{R}^8$ auch gemeinsam die Gruppen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_k-$, in welcher k für 3, 4, oder 5 stehen kann, bedeutet und

R^3 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Acyl}$,

R^{10} für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$ steht,

R^4 ebenfalls einen Rest der Struktur



bedeutet, worin

R¹¹ für H, C₁-C₂-Alkyl, Acetyl,

R¹² für H, C₁-C₂-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² gemeinsam auch eine gegebenenfalls durch Methyl substituierte C₁-C₂-Alkylenbrücke bedeuten kann,

R¹³ für H, C₁-C₂-Alkyl, Hydroxyethyl, Benzyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₂-Acyl,

R¹⁴ für H oder CH₃,

R¹⁵ für H oder CH₃,

R¹⁶ für H oder CH₃,

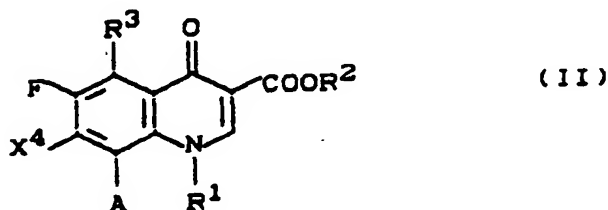
R¹⁷ für H oder CH₃,

Y für O, CH₂, CH₂CH₂ oder CH₂-O stehen kann, wobei die Verknüpfung der CH₂-O-Gruppen zum Stickstoff sowohl über O als auch über CH₂ erfolgen kann,

Z für O stehen kann,

A für H, Fluor oder Chlor steht, oder auch gemeinsam mit R¹ eine Brücke der Struktur -O-CH₂-CH-CH₃ mit R- bzw. S-Konfiguration bilden kann.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (II)



in welcher

R¹, R², R³ und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

X⁴ für Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor steht, mit Verbindungen der Formel (III)

R⁴-H (III)

in welcher

R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

gegebenenfalls in Gegenwart von Säurefängern umgesetzt und gegebenenfalls in R⁴ enthaltene Schutzgruppen abspaltet.

5. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

6. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur und bei der Herstellung von Arzneimitteln.

8. 7-Chlor-1-cyclopropyl-6,8-difluor-1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 90105293.6																												
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)																												
P, X	<u>EP - A2 - 0 326 891</u> (WARNER-LAMBERT COMPANY) * Ansprüche 1, 11-13 *	1-8	C 07 D 487/08 C 07 D 471/04 C 07 D 498/04 C 07 D 487/04 C 07 D 401/04																												
X	<u>EP - A2 - 0 287 951</u> (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.) * Ansprüche 1, 44-46; Seiten 5-9 *	1-8	A 61 K 31/47 // (C 07 D 487/08, C 07 D 209:00 C 07 D 209:00) (C 07 D 487/08, C 07 D 243:00 C 07 D 209:00) (C 07 D 471/04, C 07 D 221:00 C 07 D 209:00) (C 07 D 498/04, C 07 D 263:00, C 07 D 209:00) (C 07 D 498/04,																												
X	<u>EP - A1 - 0 276 700</u> (BAYER AG) * Ansprüche 1, 5-7 *	1-8																													
X	<u>EP - A2 - 0 206 076</u> (BAYER AG) * Ansprüche 1, 3, 7, 8 *	1-8																													
X	<u>EP - A2 - 0 225 552</u> (BAYER AG) * Ansprüche 1, 6, 9, 10 *	1-8																													
D, A	<u>EP - A2 - 0 230 274</u> (BAYER AG) * Ansprüche 1, 5, 10, 11 *	1-8	<table border="1"><thead><tr><th>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)</th></tr></thead><tbody><tr><td>C 07 D 487/00</td></tr><tr><td>C 07 D 471/00</td></tr><tr><td>C 07 D 498/00</td></tr><tr><td>C 07 D 513/00</td></tr><tr><td>C 07 D 455/00</td></tr><tr><td>C 07 D 519/00</td></tr><tr><td>C 07 D 215/00</td></tr><tr><td>C 07 D 401/00</td></tr></tbody></table>	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)	C 07 D 487/00	C 07 D 471/00	C 07 D 498/00	C 07 D 513/00	C 07 D 455/00	C 07 D 519/00	C 07 D 215/00	C 07 D 401/00																			
RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)																															
C 07 D 487/00																															
C 07 D 471/00																															
C 07 D 498/00																															
C 07 D 513/00																															
C 07 D 455/00																															
C 07 D 519/00																															
C 07 D 215/00																															
C 07 D 401/00																															
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.																															
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 28-05-1990	Prüfer PETROUSEK																												
<table border="0"><tr><td colspan="2">KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</td><td colspan="2">E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</td></tr><tr><td>X</td><td>: von besonderer Bedeutung allein in Betracht</td><td>D</td><td>: in der Anmeldung angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>Y</td><td>: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</td><td>L</td><td>: aus anderen Gründen angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>A</td><td>: technisch-logischer Hintergrund</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>O</td><td>: mündliche Offenbarung</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>P</td><td>: Zwischenliteratur</td><td colspan="2"></td></tr><tr><td>T</td><td>: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</td><td colspan="2">& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</td></tr></table>				KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		X	: von besonderer Bedeutung allein in Betracht	D	: in der Anmeldung angeführtes Dokument	Y	: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L	: aus anderen Gründen angeführtes Dokument	A	: technisch-logischer Hintergrund			O	: mündliche Offenbarung			P	: Zwischenliteratur			T	: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist																													
X	: von besonderer Bedeutung allein in Betracht	D	: in der Anmeldung angeführtes Dokument																												
Y	: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L	: aus anderen Gründen angeführtes Dokument																												
A	: technisch-logischer Hintergrund																														
O	: mündliche Offenbarung																														
P	: Zwischenliteratur																														
T	: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument																													

EPA Form 1503 03/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)